

Année 1909

THÈSE

N°

317

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le Mercredi 30 Juin 1909, à 1 heure

Par M^{me} NICOLE GIRARD-MANGIN

Licenciée ès-sciences naturelles.

Les

POISONS CANCÉREUX

Président : M. ROGER, Professeur.

Juges : MM. BRISSAUD,

GAUCHER,

SICARD, Agrégé.

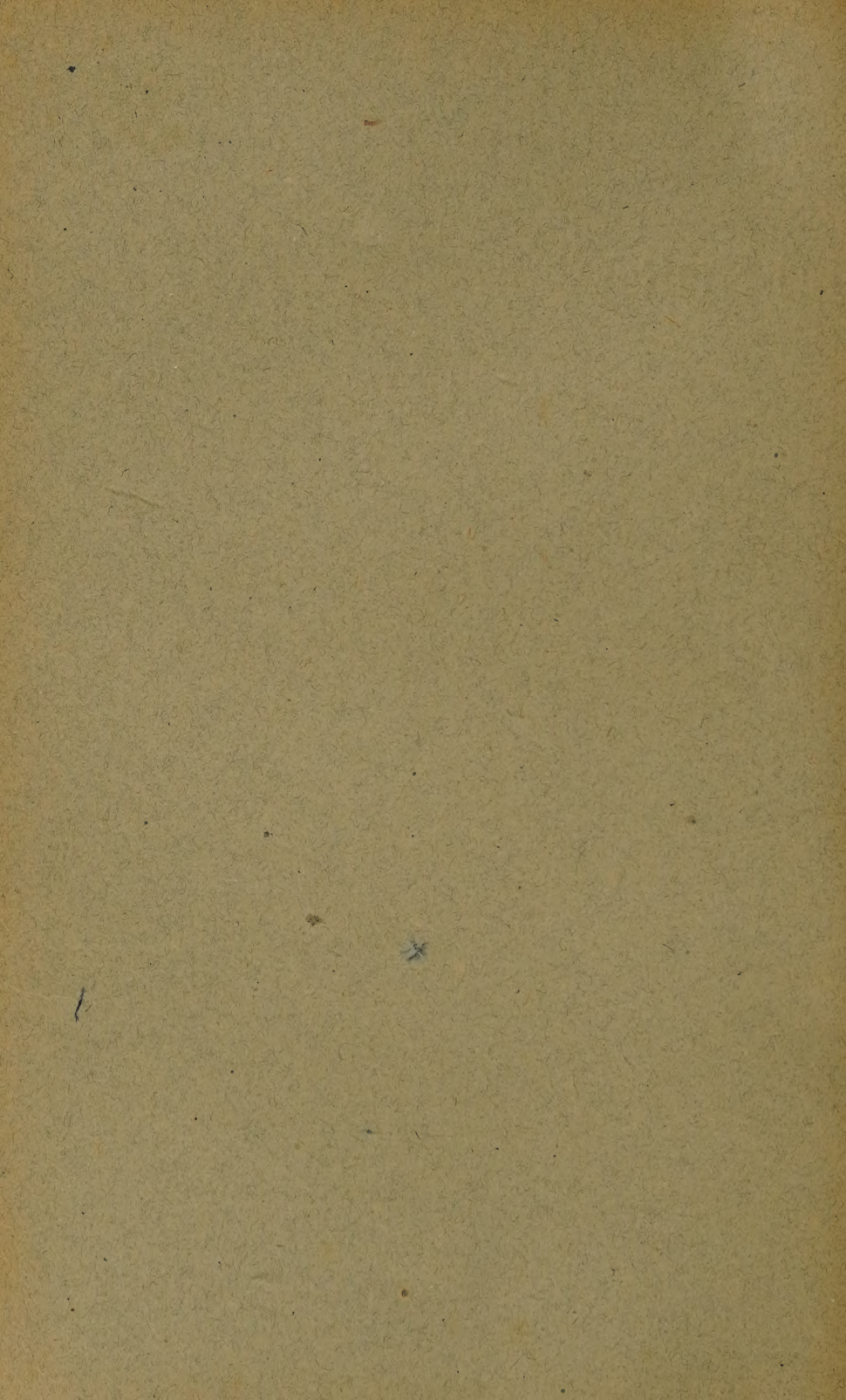
} Professeurs.

PARIS

G. STEINHEIL, ÉDITEUR

2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1909



FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

317

Année 1909

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le Mercredi 30 Juin 1909, à 1 heure

Par M^{me} NICOLE GIRARD-MANGIN

Licenciée ès-sciences naturelles.

Les

POISONS CANCÉREUX

Président : M. ROGER, Professeur.

Juges : MM. BRISSAUD,

GAUCHER,

SICARD, Agrégé.

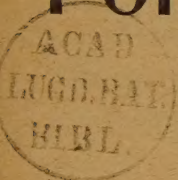
} *Professeurs.*

PARIS

G. STEINHEIL, ÉDITEUR

2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1909



FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Doyen..... M. LANDOUZY.

Professeurs..... MM.

Anatomie.....	NICOLAS.
Physiologie.....	CH. RICHET.
Physique médicale.....	GARIEL.
Chimie organique et Chimie minérale.....	GAUTIER.
Parasitologie et Histoire naturelle médicale.....	BLANCHARD.
Pathologie et thérapeutiques générales.....	BOUCHARD.
Pathologie médicale.....	{ DEJERINE.
	{ BRISSAUD.
Pathologie chirurgicale.....	LANNELONGUE.
Anatomie pathologique.....	MARIE (Pierre).
Histologie.....	PRENANT.
Opérations et appareils.....	HARTMANN.
Pharmacologie et Matière médicale.....	POUCHET.
Thérapeutique.....	GILBERT.
Hygiène.....	CHANTEMESSE.
Médecine légale.....	THOINOT.
Histoire de la Médecine et de la Chirurgie.....	CHAUFFARD.
Pathologie comparée et expérimentale.....	ROGER.
	HAYEM.
Clinique médicale.....	{ DIEULAFOY.
	{ DEBOVE.
	{ LANDOUZY.
Clinique des maladies des enfants.....	HUTINEL.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	GAUCHER.
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale..	BALLET (Gilbert).
Clinique des maladies nerveuses.....	RAYMOND.
	{ QUENU.
Clinique chirurgicale.....	{ RECLUS.
	{ SEGOND.
	{ DELBET.
Clinique ophtalmologique.....	DE LAPERSONNE.
Clinique des voies urinaires.....	ALBARRAN.
	{ PINARD.
Clinique d'accouchements.....	{ BAR.
	{ RIBEMONT-DESSAIGNES.
Clinique gynécologique.....	POZZI.
Clinique chirurgicale infantile.....	KIRMISSON.
Clinique thérapeutique.....	ROBIN.

Agrégés en exercice

MM.	MM.	MM.	MM.
AUVRAY.	CUNEO.	LAUNOIS.	NOBECOURT.
BALTHAZARD	DEMLIN.	LECENE.	OMBREDANNE.
BEZANÇON.	DESGREZ.	LEGRY.	POTOCKI.
BRANCA.	DUVAL.	LENORMANT.	PROUST.
BRINDEAU.	GOSSET.	LOEPER.	RENON.
BROCA (André).	GOUGET.	MACAIGNE.	RICHAUD.
BRUMPT.	JEANNIN.	MAILLARD.	RIEFFEL.
CARNOT.	JEANSELME.	MARION.	SICARD.
CASTAIGNE.	JOUSSET.	MORESTIN.	ZIMMERN.
CLAUDE.	LABBE (Marcel).	MULON.	
COUVELAIRE.	LANGLOIS.	NICLOUX.	

Le Secrétaire de la Faculté : DESTOUCHES.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ou improbation

A MON MAITRE ET AMI

Le Professeur Henri ROGER



MES MAITRES A LA FACULTÉ DES SCIENCES

1896-1898; 1903-1905. M. le Prof^r DASTRE (Laboratoire de physiologie de la Sorbonne).

1896-1899. M. le D^r Louis LAPICQUE, maître de confér. à la Sorbonne.

1904-1905. M. Victor HENRY, chargé de cours à la Sorbonne.

MES MAITRES A LA FACULTÉ DE MÉDECINE

1896-1897. MM. J.-J. PEYROT, et Aimé GUINARD (Hôp. Lariboisière).

1897-1898. M. le Prof^r A. CHAUFFARD (Hôpital Cochin).

1898-1899. M. le Prof^r GILBERT (Hôpital Broussais).

1903-1904. M. le Prof^r POZZI (Hôpital Broca).

1904-1905. M. le Prof^r CHAUFFARD (Hôpital Cochin).

1905-1906. M. le Prof^r LANDOUZY (Hôpital Laënnec).

1906-1907. M. le Prof^r RECLUS (Hôpital de la Charité).

1907-1908. M. le Prof^r BAR (Hôpital Saint-Antoine).

1908-1909. M. le Prof^r RAYMOND (Hospice de la Salpêtrière).

DANS LES LABORATOIRES

1898-1899; 1904-1909. M. le Prof^r ROGER (Laboratoire de pathologie expérimentale et comparée).

INTRODUCTION

Dès le début de mes études scientifiques, je fus intéressée par la question du cancer ; et mes premières recherches furent effectuées au Laboratoire de physiologie de la Sorbonne.

Je remercie mon maître, le professeur Dastre, de sa constante obligeance, et j'adresse à MM. Louis Lapicque et Victor Henry un souvenir reconnaissant. A cette époque, le professeur Pozzi et son élève le docteur Xavier Bender, voulurent bien me procurer les tumeurs qui m'étaient nécessaires et m'instruire de leur structure histologique.

En 1905-1906, j'ai pu venir travailler au Laboratoire de pathologie expérimentale et comparée, sous la direction de mon maître, le professeur Henri Roger, qui a non seulement accueilli mes recherches avec intérêt, mais qui depuis bientôt quatre ans m'a aidée, encouragée comme il le faisait depuis le début de mes études médicales. C'est à lui que je dois la meilleure partie de mes travaux ; son érudition étant très grande et sa pratique expérimentale incomparable.

Les docteurs Josué et M. Garnier m'ont chaque jour prêté la plus cordiale assistance, et je leur dois nombre de conseils efficaces.

Dans les hôpitaux, j'ai pu recueillir un matériel expérimental sans difficultés, grâce aux professeurs Chauffard, Reclus, Robin et Segond ; aux docteurs J.-L. Faure, chirurgien de l'hôpital Cochin ; Lejars, chirurgien de l'hôpital Saint-Antoine ; Broca, chirurgien de l'hôpital des Enfants-Malades, et surtout aux docteurs Bazy, chirurgien de l'hôpital Beaujon et Aimé Guinard, chirurgien de l'Hôtel-Dieu. J'adresse à tous l'expression de ma profonde gratitude, ainsi qu'au docteur Letulle, médecin de l'hôpital Boucicaut, et au docteur Paul Mulon, agrégé d'histologie, auxquels je dois tous mes examens histologiques.

Le professeur Cadiot, d'Alfort, et M. Grollet me procurèrent toutes les tumeurs d'origine animale ; je leur dois beaucoup et les prie de m'en croire très reconnaissante.

Dès le début de ces recherches j'ai trouvé tant d'obligances désintéressées que je ne puis citer tous ceux qui me furent serviables, mais j'en garde un très vif souvenir avec le sentiment profond de ce que je leur dois.

CHAPITRE I

HISTORIQUE

L'existence de poisons cancéreux prenant leur origine dans les tumeurs malignes est encore mise en doute par certains auteurs, tel Ferdinand BLUMENTHAL, qui, en 1907, étudiant les phénomènes chimiques du cancer, peut écrire :

« Il est plausible d'admettre des toxines cancéreuses
« analogues aux poisons microbiens ; mais le suc exprimé
« de tumeurs cancéreuses (à l'aide de la presse de Buchner :
« 350 atmosphères) et injecté à des souris ou à des
« hommes ne produit aucun phénomène d'intoxication,
« même lorsque les tumeurs proviennent d'individus
« très cachectiques. »

Pourtant, déjà au XVIII^e siècle on pensait à rechercher des poisons dans le cancer ; PIERILHE y fait allusion dans sa thèse de 1774, et ALIBERT fait avaler à sa chienne l'humeur ichoreuse de cancers ulcérés, sans résultat du reste.

Plus tard, DUPUYTREN fait ingérer à des chiens des débris cancéreux sans obtenir plus de succès ; la question ne paraît pas avoir été agitée jusqu'en 1827.

A cette époque, CRUVEILHIER fit connaître « le suc cancéreux » par une communication à la Société anatomique ; je ne puis mieux faire que de citer son propre texte publié en 1866 :

« Le cancer n'est pas contagieux, c'est une maladie
« générale qu'on ne saurait expliquer que par une cause
« interne insaisissable ; par ce virus individuel qui se
« produit spontanément dans tel ou tel organe pour
« infecter de là toute l'économie ; il est plus que pro-
« bable que le suc cancéreux est l'agent de cette infection
« générale. Des expériences sur les animaux pourraient
« être faites, soit en injectant le suc cancéreux dans les
« veines, soit en introduisant dans le tissu cellulaire du
« suc cancéreux ou des fragments de cancer » :

Ces expériences ne devaient être faites que 60 ans plus tard par divers expérimentateurs, et pourtant Cruveilhier insiste, différenciant parfaitement l'ichor cancéreux, cette sérosité des surfaces ulcérées, du suc cancéreux issu du tissu pathologique et qui est pour lui la caractéristique anatomique du cancer.

L'infection cancéreuse, c'est-à-dire la généralisation du cancer dans l'économie, d'où résulte la cachexie cancéreuse, est un fait fondamental dans l'histoire du cancer.

« Le suc cancéreux est secrété dans les veines, ce qui
« explique comment le cancer se comporte, tantôt
« comme une maladie locale, tantôt comme une maladie
« générale. Quand le suc cancéreux mêlé au sang, a été
« porté dans tous les organes, l'infection devient générale.
« Il faudrait injecter aux animaux, dans les veines, du
« suc cancéreux étendu d'eau distillée. »

Je n'ai pas assez de littérature pour savoir si aucun lecteur de ces lignes affirmatives a repris les expériences si nettement formulées : mais je ne connais aucune tentative avant celles de FREIRE DOMINGOS et de MULLER en 1887, sans netteté dans les résultats.

Un peu plus tard, BARD a comparé le cancer à une glande, sécrétant des produits solubles, sans voie d'élimination vers l'extérieur ; déversés dans le sang comme les sécrétions internes, ces produits toxiques causeraient la cachexie cancéreuse.

L. PFEIFFER, étudiant la toxicité des organes atteints par des protozoaires et celle des protozoaires, signe cette phrase : « le contenu de certains carcinomes a le même pouvoir toxique. »

Dès 1890, ADAMKIEWICZ fit paraître toute une série de recherches sur les poisons du cancer ; sa méthode expérimentale est intéressante à rapporter.

Considérant le cerveau comme l'organe le plus sensible aux toxines cancéreuses, il eut l'idée d'implanter du carcinome humain frais dans le cerveau de lapins anesthésiés. Il obtenait la mort avec paralysies et convulsions en 20 heures environ, et donnait ses résultats comme constants et proposait sa méthode comme diagnostic différentiel du carcinome et des tumeurs bénignes et sarcomateuses.

Ces recherches ont été reprises et tous les auteurs ont vu les animaux rester en vie ; je cite pour mémoire les noms de KOPFSTEIN et PALTAF dont je n'ai pu me procurer les travaux. GEISSLER, en 1893, prit à parti Adamkiewicz à propos de sa communication sur « la cancroïne ». Cet auteur fit des inoculations aseptiques dans le cerveau et dans le péritoine. Il a indistinctement utilisé les carcinomes, les sarcomes et les tissus sains ; mais il a différencié les tumeurs ulcérées de celles qui ne l'étaient pas.

Il conclut que le carcinome ne donne pas plus de

réactions que le muscle, la glande ou le tissu adipeux ; et que tous les cas de morts sont dus à des septicémies secondaires. Adamkiewicz invoqua ses animaux témoins, et fit une série d'expériences avec des cultures de différentes provenances.

En 1904, WAGNER a publié une intéressante série d'expériences pour infirmer celles d'Adamkiewicz : il a procédé avec beaucoup de méthode, joignant à chaque inoculation dans le cerveau d'un lapin, l'examen histologique de la tumeur employée et des cultures bactériologiques de cette même pièce. Il a pu démontrer clairement qu'une tumeur très maligne, aseptique parfaitement, ne cause jamais la mort, tandis qu'une tumeur bénigne, additionnée de microbes, streptocoques ou bacille pyocyanique, tue infailliblement l'animal inoculé.

La conclusion s'impose : c'est l'infection microbienne qui cause la mort, non la toxine cancéreuse. Ayant employé indistinctement des tumeurs diverses, il ajoute qu'il n'existe pas d'action spécifique du carcinome.

Il faut arriver à l'année 1895 pour trouver l'application de la technique proposée par Cruveilhier, des injections intraveineuses d'extrait cancéreux.

Le Prof^r CHARLES RICHET opérait avec des tumeurs épithéliales ulcérées, réduites en pulpe dans trois fois leur volume d'eau, et filtrées sur un fin tamis métallique. Les extraits ainsi préparés étaient des poisons extrêmement violents, capables de provoquer la mort en injections intraveineuses à la dose de quelques centigrammes par kilogramme d'animal, dans un temps variant entre 5 et 30 secondes : ces extraits chauffés à l'autoclave et filtrés sur papier restaient très toxiques. Ayant expérimenté

avec des sarcomes proprement dits ou des tumeurs épithéliales non ulcérées, il n'avait obtenu aucun résultat, même avec une dose de 10 grammes par kilog. d'animal, en injection intraveineuse.

L'auteur concluait que les toxines cancéreuses provoquent la coagulation du sang dans le cœur, et des embolies cérébrales et pulmonaires : l'animal mourant avec du nystagmus, des contractures, du ralentissement du cœur et des respirations asphyxiques.

Au cours de mes expériences, j'ai pu démontrer qu'une tumeur dans ces portions ulcérées possède une toxicité toute spéciale due, fort probablement, aux infections microbiennes et qu'une toxine chauffée perd sa puissance toxique (obs. Cadiot, obs. Bazy).

Dans une série d'expériences publiées en 1906 en collaboration avec le Prof^r H. ROGER, j'ai obtenu les mêmes puissances toxiques sur des animaux dont le sang était rendu incoagulable par de l'extrait de sangsue ; la mort n'est donc pas due à la formation de caillots, consécutivement embolisés.

Au moment où le Prof^r Ch. Richet publiait ses expériences, BOINET, de Marseille, fit paraître une note fort intéressante sur la toxicité d'un extrait obtenu d'une tumeur encéphaloïde ulcérée, pulpée et injectée dans les veines de deux chiens. L'un, porteur d'un cancer de la paroi abdominale, mourut après l'injection de 30 cmc. d'extrait ; l'autre, chien sain et beaucoup plus petit, put supporter une injection intraveineuse de 45 cmc. sans aucun accident. On peut se demander s'il n'est pas approprié de parler ici d'anaphylaxie.

En 1904, le Prof^r MAYET, de Lyon, employant des

produits solubles des néoplasmes, filtrés sur bougie, obtint, non des intoxications, mais des néoplasmes semblables au cancer, chez le rat blanc.

En 1905, PETRY et, à sa suite, BLUMENTHAL et NEUBERG, émirent l'hypothèse que la cellule cancéreuse produit un ferment capable de digérer les albuminoïdes des tissus des différents organes, sa présence serait une des causes de la cachexie cancéreuse. Ce ferment ne passerait dans le sang qu'à l'heure où la tumeur est en voie de désagrégation.

En 1906-1907, en collaboration avec le Prof^r H. Roger, j'ai publié quelques-uns des résultats de mon expérimentation. A ce propos, BRUSCHETTINI et BARLOCCO voulant étudier les réactions chez les animaux d'espèces différentes tentèrent des injections d'extraits cancéreux, pulpés et filtrés, quelques-uns même à la bougie Berkefield, et se plaignirent de résultats négatifs : leurs animaux n'ayant présenté que de la polynucléose. Mais pour tous les animaux qui reçurent des injections intraveineuses, ce fut à la faible dose de 1 cmc. la première fois, et de 2 cmc. à 20 cmc. dans les 5 à 20 jours suivants.

Or, mes expériences démontrent : que certains extraits ne sont pas toxiques, ce qui explique l'énorme quantité d'extrait que BORREL put injecter pour la préparation de son sérum ; que très peu d'extraits sont toxiques à la dose de 1 cmc. et qu'il se produit chez les animaux en expérience une accoutumance rapidement établie.

Enfin, si ces auteurs ont utilisé le même extrait conservé, il avait très vite perdu sa toxicité première, ses qualités étant très fugaces, comme le démontrent un certain nombre de faits rapportés dans cette thèse.

Avant de terminer cet historique, je tiens à citer des expériences de GAUDIER et HILT, datant de 1894.

— Ces auteurs observèrent des cancéreux et des malades non cachectiques et non cancéreux, pour établir la toxicité urinaire des premiers. Ils concluent à une augmentation notable de la toxicité urinaire chez les cancéreux non cachectiques, en même temps qu'il se produit une diminution du taux de l'urée. Après l'opération, en 20 jours en moyenne, la toxicité est redevenue normale, ainsi que le taux de l'urée.

Ces phénomènes ne se produisent pas dans les cas de tumeurs bénignes et les auteurs pensent que ces remarques peuvent éclairer le diagnostic dans certains cas.

CHAPITRE II

DE LA MÉTHODE EXPÉRIMENTALE

Au cours des recherches dont cette thèse ne renferme qu'une partie, j'avais été conduite à constater l'utilité d'opérer toujours de même façon, pour obtenir des résultats comparables. Cela semble vérité de La Palisse. Et pourtant combien d'expérimentateurs succombent à la tentation d'aller plus vite ; de faire un moindre effort, en négligeant telle petite précaution expérimentale d'allure bien modeste et cependant capable de multiplier l'erreur à l'infini. Au début, ignorant si les tissus néoplasiques contenaient des substances toxiques, plus tard, certaine de l'existence de ces toxines et désirant en déterminer la nature et en préciser les effets, j'ai utilisé l'expérience de ceux dont j'avais lu et critiqué les recherches pour m'essayer à éviter les erreurs dans la plus large mesure.

§ 1. — Choix du matériel expérimental.

Mes recherches ont porté sur des tumeurs provenant de l'homme, et d'autres provenant de certains animaux (chien, chat, cheval).

Cadiot et Petit, d'Alfort, Gilbert et Roger en France, Loeb en Amérique, Olt en Autriche-Hongrie, Bashford et Murray en Angleterre, se sont appliqués à identifier les tumeurs d'origine animale à celles d'origine humaine.

J'ai pourtant soigneusement divisé mes résultats ; trouvant toujours aux animaux porteurs de tumeurs, une résistance toute spéciale et très grande aux produits élaborés par eux-mêmes dans leur néoplasme.

D'autre part j'ai scrupuleusement éliminé les tumeurs ulcérées et les tumeurs susceptibles d'être infectées secondairement. Par exemple celles de l'estomac, de l'intestin, du col et du corps de l'utérus.

N'ayant généralement pas l'occasion d'opérer les animaux, j'ai prié le professeur Cadiot, ce qu'il a bien voulu faire, d'opérer et d'envoyer les tumeurs aseptiquement.

Pour les tumeurs humaines, elles étaient enveloppées aseptiquement, tout de suite après leur ablation et apportées au laboratoire. Sauf une ou deux exceptions que j'ai signalées, j'utilisais les pièces une ou deux heures après l'opération.

Pour dissocier les masses cancéreuses des tissus environnants, je n'ai utilisé que des instruments et des vases aseptiques. J'espère par toutes ces précautions avoir éliminé un grand nombre de causes d'erreur.

§ 2 — Préparation des extraits.

Au début de mes recherches j'ai préparé les extraits par broyage simple et, plus tard, supposant que ce procédé d'extraction ne me fournissait pas la totalité des poisons contenus dans la tumeur, la masse qui restait fut reprise et congelée.

Premier procédé. — Les masses cancéreuses prélevées rapidement sur la tumeur, une partie étant gardée

pour l'examen histologique, étaient pesées, hachées, puis introduites dans un volume égal d'eau salée physiologique à 7 pour 1000. Il est nécessaire d'exécuter cette première partie avec diligence de façon à retarder la coagulation des colloïdes.

Le mélange était placé dans un broyeur qui réduisait le tissu en pulpe et en exprimait le suc.

J'ai utilisé l'appareil Latapie; mais par lui, les masses pulpées prennent une consistance onctueuse, et il devient impossible d'en exprimer la partie liquide.

Il est tout à fait suffisant d'employer le petit broyeur utilisé dans l'art culinaire pour la préparation des jus de viande.

On reprenait la masse, on la centrifugeait, dans quelques cas après l'avoir fait passer à la presse, dans d'autres cas il a été nécessaire de filtrer après centrifugation.

Second procédé. — Dans quelques cas la masse qui restait après épuisement par l'eau salée a été à plusieurs reprises congelée au moyen du chlorure de méthyle et longuement triturée avec du sable fin. Après épuisement par l'eau salée et une nouvelle centrifugation, j'obtenais un second extrait.

Les premiers résultats obtenus m'engagent à reprendre bientôt la question en me servant de l'air liquide.

§ 3. — Méthode des injections.

Les extraits préparées par l'un ou l'autre procédé étaient injectés aux animaux le jour même où l'on avait commencé l'expérience.

Le plus souvent l'injection était pratiquée à des lapins et poussée par une veine périphérique, de l'oreille par exemple.

Mais certains de nos animaux reçurent des injections intrapéritonéales, ou sous-cutanées : les résultats en sont consignés à part, à cause de leurs caractères différents.

Pour chaque expérience, j'ai observé rigoureusement de pousser l'injection à une vitesse donnée, en prenant en considération le poids de l'animal en expérience, pour la quantité injectée.

S'il est nécessaire de pousser l'injection à la même vitesse, il est aussi nécessaire de la faire d'une façon continue, à cause des phénomènes d'accoutumance rapide qui se produisent dans certains cas, et dont nous donnerons le détail dans un chapitre suivant.

Les animaux injectés ont été conservés au laboratoire durant de longues périodes, 6 mois au moins, ce qui m'a permis d'observer nombre de phénomènes tardifs d'intoxication.

CHAPITRE III



I. — TOXICITÉ DES EXTRAITS DE TISSUS NORMAUX

On peut se demander si la toxicité des extraits de tissus cancéreux est bien en rapport avec leur nature ; si ce n'est pas une propriété banale appartenant à toute substance organique.

Cette objection a d'autant plus d'importance que j'ai injecté des extraits provenant d'une espèce donnée à des animaux d'espèces différentes, il fallut évoquer la question des lysines, pour l'écarter bientôt, cette étude ne pouvant rentrer dans le cadre de ce travail. Mais il est indispensable d'étudier comparativement des organes sains et des organes malades.

J'ai eu peu de chose à faire ayant trouvé des travaux intéressants et indiscutables datant de 1891.

BROWN-SEQUARD et d'ARSONVAL, désirant agir par des injections intraveineuses d'extraits d'organes, sur des maladies telles que le diabète maigre et le myxœdème, firent une série d'expériences pour en démontrer l'innocuité. Leurs extraits étaient préparés par pression des organes entiers. Le suc ainsi obtenu était étendu d'eau distillée et de glycérine, filtré sur papier et utilisé en injections intraveineuses. Il fut démontré que les extraits de pancréas, de foie, de cerveau, sont sans toxicité, l'extrait de rein pouvait être plus toxique, mais à très fortes doses.

A la même époque, mon maître, Henri ROGER, dont

la technique m'a paru si bonne qu'elle est devenue la mienne, a publié une série d'expériences que je prendrai comme base de ce chapitre.

L'auteur a préparé ses extraits par hachage fin et macération dans l'eau salée à 6 par 1000 ; après un pressurage, les liquides ainsi obtenus étaient filtrés et conservés à la glacière. Les plus strictes règles d'asepsie avaient été observées durant leur préparation.

Les injections étaient poussées par une veine auriculaire à raison de 6 cc. à la minute.

Les extraits de rein et de cerveau n'étaient jamais toxiques à la dose de 14 gr. par kilog. d'animal ; les extraits de foie tuaient en un temps variable à la dose de 15 à 20 gr. par kilog. d'animal. Enfin, les extraits de muscles ne devenaient toxiques qu'à l'énorme dose de 90 à 95 gr. par kilog. d'animal.

Le Prof^r BOUCHARD, préparant des extraits à chaud, avait démontré en 1887 qu'il fallait injecter 117 gr. d'extraits de foie par kilog. et 216 gr. d'extraits de muscles pour tuer un kilogramme de lapin.

On peut conclure que les tissus normaux renferment des substances toxiques, dont la plus active est coagulée par la chaleur. Mais que l'action de ces toxines ne se manifeste qu'après l'injection de doses très élevées d'extraits.

Je crois utile de rapporter ici un tableau que le Prof^r H. ROGER a bien voulu m'autoriser à reproduire textuellement.

On verra que les doses qui y sont données comme toxiques sont tellement inférieures à celles des extraits cancéreux qu'une confusion dans les résultats est tout à fait impossible.

	ORGANE injecté.	POIDS des lapins.	QUANTITÉ de liquide injecté par animal.	QUANTITÉ D'EXTRAITS D'ORGANES INJECTÉS		SURVIE des animaux.	OBSERVATIONS.
				par animal.	par kilog.		
				(en gr.).	(en gr.).		
I	Cerveau.	1400 gr.	20 cc.	40	7,1	∞	Un peu de somnolence.
II	—	1500	39	22	14,6	∞	—
III	Rein.	1770	42	41	6,2	∞	—
IV	—	1900	46	49	40	∞	—
V	—	1900	30	23	12,4	∞	—
VI	Foie.	1900	60	26,5	14	∞	Diarrhée passagère.
VII	—	2070	50	29	14	45 h.	Diarrhée : faiblesse progressive.
VIII	—	2000	30	28	14	1h. 47 m.	Paralysie progressive ; mort après quelques convulsions légères.
IX	—	1750	55	33	18,8	42 h.	Diarrhée ; anéantissement. Mort.
X	—	2000	70	42	21	1 h.	Anéantissement ; myosis. Ralentissement de la respiration. Mort sans convulsions.
XI	—	1550	58	34	22	42 h.	Anéantiss ; diarrhée ; mort dans la nuit.
XII	Muscles.	1650	70	102	61,8	∞	Diarrhée. Convulsions légères. Le lendemain, état normal.
XIII	—	1570	85	127	81	∞	Diarrhée. Myosis.
XIV	—	1500	405	135	90	» 48 m.	Diarrhée. Myosis. Anéantissement. Mort sans convulsions.
XV	—	2060	450	196	95	» 44 m.	Myosis. Respiration rapide, superficielle. Mort après quelques convuls. très légères.

Malgré ces chiffres démonstratifs j'ai voulu faire une étude comparative d'un organe sain et du même organe malade. La plupart des tumeurs qui m'ont été remises sont des tumeurs de la mamelle ; cette glande ne se prête guère à des recherches d'opotoxicité. Sauf pendant la période de lactation, le tissu glandulaire atrophié est perdu au milieu de la graisse.

J'ai dû recourir à des cancers du rein. BAZY et BROCA m'ayant fourni trois reins cancéreux, qui furent toxiques, à des degrés différents cependant (Obs. IV, 5^e tabl., chap. V), j'ai étudié la toxicité d'un rein normal.

Ne pouvant opérer avec un rein d'homme sain, j'ai pris un rein de porc qui fut broyé ; épuisé par l'eau salée, et centrifugé pour l'obtention d'un extrait en tous points semblable à ceux de mes tumeurs cancéreuses.

Cet extrait fut injecté dans la veine auriculaire d'un *lapin* qui pesait 1,900 gr. ; il reçut 35 cc. d'extrait en 14 minutes.

Bien que l'injection eut été assez rapidement poussée, il ne présenta aucun trouble, et 4 mois plus tard il pesait 2,400 gr.

Cependant il avait reçu par kilo 18 gr. 421 d'extrait, qui renfermait 2,79 de matières solides pour 100. On avait introduit par kilo 0,512 de matières solides sans produire aucun trouble.

Il est aisé de se rendre compte par le tableau du professeur H. ROGER qu'on peut, sans inconvénient, injecter à un *lapin*, par kilogr., 12 à 14 gr. d'extrait de rein de même espèce. L'expérience ci-dessus me permet d'étendre le résultat aux animaux d'espèce différente.

Je ne veux pas conclure cependant que les néoplasmes

renferment, à l'exclusion des autres tissus, des substances toxiques. Tous les extraits organiques sont capables, quand on force la dose, d'amener la mort. Seulement, tandis qu'avec les organes sains il faut introduire dans les veines des quantités considérables, avec les tissus cancéreux, il suffit souvent de doses minimes.

II. — TOXICITÉ DES TUMEURS BÉNIGNES

A différentes reprises, au cours de mes expériences, j'ai cru me trouver en présence de tumeurs bénignes ayant donné des extraits toxiques.

Nombre de travaux allemands démontrent la non toxicité des tumeurs bénignes, et Ch. RICHET a donné sur ce sujet des résultats absolument négatifs.

J'ai pu constater que la contradiction tient à la nature maligne insoupçonnée de la tumeur.

En un cas même, où l'examen histologique était resté fort hésitant, concluant à un fibrome simple, l'évolution clinique aboutit à l'heure présente à une généralisation cancéreuse après plusieurs années de santé réelle.

Malgré les résultats négatifs obtenus, je crois important de rapporter ici une expérience exécutée selon ma technique habituelle.

La tumeur provenait de la paroi abdominale d'une femme de 27 ans qui fut opérée en février 1907. Par une incision de 10 centimètres on enlève la tumeur après une dissection assez pénible, au cours de laquelle le péritoine est ouvert. Cette femme est actuellement en bonne santé ; elle a eu l'an dernier une grossesse parfaitement supportée.

L'examen microscopique montra qu'il s'agissait d'un fibrome ayant dissocié les faisceaux musculaires. Avec

14 gr. de cette tumeur on obtient 16 cc. d'extrait (Procédé I) : le résidu repris avec du sable après congélation (Procédé II), fournit 11 cc. d'extrait.

La totalité du mélange, soit 27 cc., est injecté en 10 minutes à *un lapin* du poids de 1850 gr. L'animal ne fournit aucune réaction : il est encore bien portant six mois après.

En rapportant la dose au kilogramme, on constate que l'introduction de 14 cc. 594 n'a provoqué aucun trouble. Dans 100 gr. d'extrait préparé avec le reste de la tumeur il existe 5 gr. de matières solides, soit 0 gr. 739 dans la dose injectée.

Il est utile de remarquer que l'extrait employé a été préparé de manière à contenir la plus grande quantité possible de matières toxiques.

Je crois donc pouvoir conclure que les extraits de tumeurs bénignes sont aussi peu toxiques que les tissus normaux, et que la toxicité pour une dose minime injectée reste spécifique des tissus néoplasiques.

CHAPITRE IV

Tableau synthétique des observations et des expériences du chapitre IV
(Tumeurs animales).

NATURE DE LA TUMEUR.	VOIE D'INJECTION.	DOSE PAR KILO.	RÉSULTATS.
A. Epithéliomes.		(en gr.)	
I. Epithéliome mam- maire avec kystes.	Veines.	1,38	Mort immédiate.
	—	0,8	—
	—	0,44	—
II. Adéno-carcinome cutané et mammaire (chatte).	Sous la peau d'un cobaye.	Traces.	Mort 3 semaines après : cachectique
	Veines.	3,468	Mort en 5 minutes.
	—	0,833	—
III. Epithél. mamm.	—	0,826	—
	Veines.	1,09	Mort immédiate.
	—	1,45	—
	—	<i>mat. ins. d. alcool</i> 8	Aucun trouble. Survie.
IV. Adéno - épithé- liome mammaire.	—	<i>mat. sol. d. alcool</i>	
	Veines.	1,09	Mort immédiate.
V. Adéno-carcinom ^e mamm. avec kystes.	—	0,14	Mort dans la nuit.
	Veines.	1,363	Mort immédiate.
VI. Sarco-épith. mam.	—	1,06	Sacrifié 6 mois après, mourant.
	Veines.	1,79	Mort dans la nuit
	Péritoine.	1,82	Mort en 1 m. 1/2
	Veines.	1,68	Mort immédiate.
	Péritoine.	2,38	Mort en 7 jours.
	—	1,9	Long. mal. Guér.
VII. Carcin à petites cellules du testicule.	Tissu sous-cutané.	1,92	Mort en 1 m. 1/2
	Veines.	2,083	Mort en 7 semaines.
	—	3,086	Non retrouvé (tracé).
VIII. Epithélioma mammaire.	—	13,157	Mort en 3 semaines.
	Veines.	10	Mort en 1 minute.
	—	6,92	—

Tableau synthétique des observations et des expériences du chapitre IV
(Tumeurs animales) (Suite).

NATURE DE LA TUMEUR.	VOIE D'INJECTION.	DOSE PAR KILO.	RÉSULTATS.
		(en gr.)	
IX. Epith. mam.	Veines.	19,44	Mort en 13 minutes.
X. Adéno-carcinome mammarie.	Veines.	16,304	Mort en 2 h. 30.
XI. Adéno-carc. kys- tique de la mam.	Veines.	43,105	Mort en 15 heures.
	—	20	Survie.
XII. Sarco - épithél. mammarie.	Veines.	10,81	Mort en 27 jours. Cachectique.
XIII. Adéno-chondro- épith. mammarie.	Veines.	15,086	Mort en 1 mois. Cachectique.
XIV. Epithél. squir- rheux de la mam.	Veines.	7,06	Aucun trouble. Survie.
B. Sarcomes.			
		(en gr.)	
XV. Sarcome mamm.	Veines.	2,93	Mort imméd. Thromb. multiples.
	—	1,56	—
	—	1,25	—
	—	0,62	—
	—	1,72	Mort immédiate. Injection préalable d'extrait de sangsue.
	Veines : chien.	1,62	Mort immédiate.
	Tissu sous-cutané.	3	Aucun trouble. Survie.
XVI. Fibro-sarcome de la cuisse (cheval).	Veines.	17,142	Mort immédiate. Sans convulsions.
	—	9,302	Mort 9 jours après.
XVII. Sarcome mam.	Veines.	22,74	Injection en 30 m. Mort immédiate.
XVIII. Sarcome kys- tique du coude.	Veines.	32,96	Mort en 17 jours.
XIX. Sarcome globocell. de la vulve.	Veines.	5,555	Très malade se remet. Mort 2 mois après.
	—	2,439	Mort immédiate (lapin injecté).
	—	4,081	Mort imméd. (lapin injecté saigné).

TOXICITÉ DES TUMEURS D'ORIGINE ANIMALE

Mes recherches ont porté sur 19 tumeurs.

17 provenaient de chiens dont la lésion s'était développée : sur la mamelle : 14 fois ;
aux dépens de la vulve : 1 fois ;
dans la région du coude : 1 fois ;
sur un testicule : 1 fois.

Une tumeur provenait d'une chatte dont 2 mamelles, la peau et le foie étaient envahis.

La dernière tumeur provenait d'un cheval et s'était développée à la face interne de la cuisse.

Les résultats obtenus peuvent être divisés en trois séries :

I. — Dans 13 cas les extraits se montrèrent fort toxiques et entraînèrent la mort dès la fin de l'injection intraveineuse, ou dans les 15 heures suivantes (obs. : I, II, III, IV, V, VI, VIII, IX, X, XI, XV, XVI, XVII).

II. — 5 fois les animaux succombèrent à une cachexie plus ou moins lente (obs. : VII, XII, XIII, XVIII, XIX).

III. — Enfin, dans une expérience, aucun trouble ne se produisit et l'animal survécut. Aux doses employées, cette tumeur ne contenait pas de poisons (obs. XIV).

§ 1. — Epithéliomes.

Un des extraits les plus toxiques nous a été fourni par une tumeur extrêmement volumineuse (**tumeur I**) qui englobait les deux mamelles inguinales et avait envahi la région vulvaire. On pratiqua une extirpation partielle de cette énorme masse. C'était un néoplasme dur, renfermant de petits kystes.

L'examen microscopique montra qu'il s'agissait d'un épithéliome. Dans un stroma à fines mailles étaient tassées de nombreuses cellules remarquables par leur petite dimension et pourvues d'un noyau peu volumineux ; mais bien coloré. En plusieurs points, le centre des îlots cancéreux était occupé par une masse liquide qui refoulait les cellules et les aplatisait contre la paroi. On assistait ainsi au développement des kystes, les uns petits et circulaires, les autres allongés finissant par atteindre un volume suffisant pour être visibles à l'œil nu.

Avec 80 grammes de cette tumeur on obtint 95 grammes d'extrait.

Un *lapin* pesant 1,820 gr. reçoit 3 cc. d'extrait par une veine périphérique. L'injection dure une minute ; aussitôt l'animal est pris de violentes convulsions et succombe en quelques secondes.

Un deuxième *lapin* pesant 1,550 gr. reçoit en 3 minutes 1 cc. 5 ; un troisième pesant 1,850 gr. reçoit également en 3 minutes 1 centimètre cube. Tous deux meurent aussi vite que le premier et avec les mêmes troubles.

En rapportant les doses au kilogramme nous voyons

qu'il a suffi d'introduire 1 gr. 38, 0,8 et 0,44 d'extrait de tissu néoplasique pour amener la mort immédiate.

Nous avons obtenu des résultats analogues avec la **tumeur II** qui provenait d'une chatte vieille, très cachectique, sacrifiée à son arrivée au laboratoire.

Elle présentait des tumeurs multiples sous la peau et dans 2 mamelles ; on découvrit à l'autopsie des métastases multiples dans le foie.

L'examen microscopique a montré qu'il s'agissait d'un adéno-carcinome typique ; le foie bourré de nombreuses cellules cylindriques, les éléments hépatiques ayant presque disparu.

Un *cobaye* reçoit un petit morceau de la tumeur sous la peau de l'abdomen ; il meurt 3 semaines après, cachectique, sans lésion appréciable. La cicatrice est parfaite, il n'y a pas d'abcès ; la portion de tumeur est à demi résorbée.

Les masses sous-cutanées et celles des mamelles fournissent 42 cc. d'extrait (procédé I).

Un *lapin* pesant 2,220 gr. en reçoit dans la veine auriculaire 7 cc. en 7 minutes. Il est pris de grandes convulsions, les pupilles sont très dilatées, suivent une rémission et de nouvelles convulsions auxquelles succède un état comateux précédant la mort, qui se produit moins de 5 minutes après la fin de l'injection.

Un second *lapin* de 2,100 gr. reçoit 1 cc. $\frac{3}{4}$ en 2 minutes ; il meurt avec des convulsions dans le même temps que le premier. Un troisième *lapin* pesant 2,420 grammes reçoit 2 cc. en 3 minutes ; il meurt ainsi que les précédents.

On ajoute de l'alcool aux 30 cc. qui restent de cet extrait toxique et on jette sur un filtre qui est mis à sécher.

Trois mois plus tard, cet extrait sec du poids de 0 gr. 995 est mis au contact de 20 cc. d'une solution de NaCl à 7 pour 1,000 ; au bout de 24 heures on pile dans un mortier et on centrifuge durant 1 h. 30 ; il en résulte 9 cc. 5 d'extrait (I).

Le résidu repris dans 15 cc. d'eau salée pilé au sable et centrifugé donne 12 cc. d'extrait (II). Les liquides I et II sont alors successivement injectés en 4 minutes dans la veine auriculaire d'un *lapin* de 2,810 gr. qui ne présente aucun trouble immédiat. Mais 2 mois plus tard son poids était tombé à 2,650 gr. et il mourait pesant 1,900 gr. 9 mois après l'injection. Cette cachexie lente et progressive est caractéristique des toxines cancéreuses.

La **tumeur IV** dont l'aspect macroscopique était assez spéciale a donné des résultats analogues. Au lieu d'une masse homogène et lardacée, c'était un tissu granuleux d'un gris rougeâtre, semblant constitué par une hypertrophie glandulaire (mamelle).

Sur les coupes microscopiques, on voit de véritables acini arrondis, allongés ou ramifiés, tapissés de cellules volumineuses à gros noyaux. Ces cellules sont disposées sur une, deux ou trois rangées. Le centre des acini est occupé par une masse hyaline. En certains points, les cellules abondamment proliférées remplissent la cavité pseudo-glandulaire, tandis que d'autres filent dans le tissu conjonctif et l'infiltrant, démontrant ainsi la nature épithéliomateuse de la production.

120 grammes de la tumeur fournirent 120 cc. d'extrait.

Deux *lapins* furent mis en expérience. L'un pesant 1,820 gr. reçut 2 cc. et mourut immédiatement. L'autre pesant 1,780 gr. reçut 0,25 cc. et succomba dans la nuit. Ainsi on peut fixer à 1 cc. 09 par kilogramme la quantité d'extrait qui tue instantanément et à 0,14 celle qui tue en moins de vingt-quatre heures.

La dose mortelle fut exactement la même avec notre **tumeur III**. C'était un adéno-épithéliome, du type commun chez le chien.

Avec cette tumeur dont l'extrait tuait le *lapin* à la dose de 1 gr. 09 par kilogr., nous avons fait quelques tentatives pour isoler la substance toxique, tout au moins pour en déterminer la nature chimique.

A 20 cc. d'extrait nous ajoutons 300 cc. d'alcool ; dès que le précipité est bien formé, nous jetons sur un filtre ; nous recueillons aussitôt les matières insolubles et les redissolvons dans 15 cc. d'eau salée. En opérant rapidement, nous espérons ne pas coaguler définitivement les matières colloïdes. L'expérience réussit parfaitement.

Un *lapin* de 1,820 gr. fut pris de convulsions et succomba après avoir reçu 2 cc. de l'extrait, dose correspondant à 1 gr. 45 de la tumeur primitive.

Quant aux matières solubles dans l'alcool, reprises dans l'eau après évaporation du dissolvant, elles ont été injectées en totalité sans produire le moindre trouble.

La **tumeur V** du même type que la tumeur I ; épithélioma kystique ; a fourni 90 cc. d'extrait, qui fut injecté à 2 *lapins* de 1,650 gr. Le premier en reçut 2 cc. 5 en 2 minutes et mourut avec des convulsions. Le second

en reçut 1 cc. 75 en 3 minutes et se remit après un peu d'agitation. Se cachectisant peu à peu, il fut sacrifié 6 mois après l'injection, à la veille des vacances ; son poids était de 1,450 gr. ; il n'avait pas de lésions visibles à l'autopsie.

Dans le groupe des épithéliomes, nous ferons rentrer une tumeur mixte, **tumeur VI**, sarco-épithéliomateuse, qui nous a servi à quelques recherches spéciales.

La tumeur fut dissociée avec soin et on en fit deux émulsions : l'une dans du sérum artificiel, l'autre dans du sérum obtenu avec le sang du chien cancéreux.

Un *lapin* de 2,785 gr. reçut 5 cc. du premier extrait : il succomba dans la nuit. A un autre lapin pesant 2,975 gr. on injecta 5 cc. du deuxième extrait : la mort survint en quelques minutes.

Les mêmes extraits furent introduits par d'autres voies. Celui qui avait été préparé avec le sérum artificiel fut injecté, à la dose de 5 cc., dans le péritoine d'un *lapin* de 2,745 grammes. L'animal se cachectisa et succomba en un mois et demi.

Deux *lapins* reçurent dans le péritoine 5 cc. du liquide préparé avec le sérum du chien cancéreux. L'un survécut 7 jours. Le deuxième fut atteint, au bout de deux mois, de sphacèle cutané ; son poids, qui était primitivement de 2,625 gr., tomba à 1,200 gr. ; puis une amélioration progressive se produisit et, deux mois plus tard, l'animal était rétabli.

Enfin, le dernier *lapin*, qui avait reçu 5 cc. sous la peau, succomba très amaigri au bout de 46 jours.

Cette dernière série d'expériences établit que certaines

tumeurs peuvent contenir différentes substances toxiques ou du moins peuvent exercer suivant la voie employée pour l'injection des extraits, des effets différents : tantôt une action foudroyante, tantôt une cachexie lente et progressive. Nous retrouverons du reste les mêmes résultats dans d'autres expériences.

Les tumeurs précédentes sont toutes développées aux dépens de la mamelle; nous avons eu l'occasion (**tumeur VII**) de recevoir un vieux chien terrier gris, porteur d'une grosse tumeur du testicule; nous l'avons opéré au laboratoire; après l'opération, l'animal pesait 3 kilog. 200, le poids de la tumeur était de 520 gr. L'aspect de cette dernière rappelait celui d'un cerveau aux circonvolutions nombreuses, elle était richement vascularisée, mais de consistance cartilagineuse. L'examen microscopique a montré qu'il s'agissait d'un carcinome à petites cellules à gros noyaux, disposés en îlots, au milieu d'un tissu fibreux dense. Un ganglion de l'aîne montra de nombreux éléments épithéliaux englobés dans ce même tissu fibreux.

En combinant nos deux procédés d'extraction des sucres cancéreux nous obtenons 240 cc. d'extrait.

Un *lapin* de 2,400 grammes reçut 5 cc. de cet extrait en 5 minutes; il présente de la dyspnée, puis, pris de convulsions, il paraît mourant, mais se rétablit, pour ne mourir qu'au bout de sept semaines.

Un autre *lapin* de 1,520 gr. a reçu 20 cc. du même extrait en 17 minutes; les 10 premiers poussés en 10 minutes, il paraît seulement un peu dyspnéique et ne meurt que trois semaines plus tard.

On peut conclure de ces dernières expériences que les tumeurs de la mamelle et celles du testicule ont des toxicités analogues.

Les **expériences VIII, IX, X, XII** ne faisant que confirmer les précédentes, nous nous contenterons de renvoyer au tableau de la page 36, sans détailler leurs résultats.

Pour les tumeurs **XI** et **XIII**, il nous paraît intéressant d'en parler. En effet, pour ces deux tumeurs, nous n'avons pas usé de nos procédés habituels.

La première (**tumeur XI**) était un adénome kystique de la mamelle, très végétant, à cellules cylindriques. Elle renfermait 450 cc. d'un liquide brunâtre qui fut centrifugé et dont 80 cc. furent injectés à un *lapin* de 1.900 gr. qui ne présenta pas de trouble pendant l'injection, mais fut trouvé mort le lendemain matin. A l'autopsie, on découvre un exsudat sanguinolent dans le péritoine, la plèvre et le péricarde; le sang est liquide partout, les globules rouges sont hémolysés. Ce que voyant, on prend un *lapin* de 2,000 gr. auquel on fait une injection intraveineuse de 40 cc. en 30 minutes : l'injection finit à 11 h. 30. Jusqu'à 2 h. 30, l'animal émet des urines abondantes, claires, sans albumine et reprend son état normal.

La **tumeur XIII** était développée aux dépens de la mamelle d'une chienne en bon état; elle était bien circonscrite et pédiculisée. C'était une tumeur kystique, histologiquement complexe, renfermant de l'adeno-épithé-

liome, du chondrome dans un stroma fibreux et de nombreux leucocytes. Elle était remplie d'une masse épaisse, brune, qui est reprise dans de l'eau salée et centrifugée, ce qui procure 42 cc. d'extrait.

Un *lapin* de 2,550 gr. reçoit 40 cc. en injection intraveineuse, sans aucun trouble ; mais à partir de ce moment il se cachectise et meurt un mois après. Son péritoine est injecté, ses os sont friables et sa moelle osseuse très rouge.

Son foie examiné au microscope paraît normal, il est seulement infiltré de pigment. Les tubes du rein sont peu distendus, l'épithélium est émacié et peut-être vacuolisé.

La moelle osseuse renferme des cellules à noyaux multiples, très nombreuses, très grosses. Pas de polynucléaires.

Ces deux dernières expériences semblent venir à l'appui des travaux de Bard, Kelling, Walter-Fischel sur les propriétés hémolytiques des liquides provenant de cancéreux. Malheureusement, je n'ai pu approfondir cette question, et compte y revenir dans l'avenir.

Il ne faudrait pas conclure de toutes ces expériences que tous les épithéliomes renferment des poisons. Les tumeurs dont nous avons parlé jusqu'ici étaient fort riches en cellules. Quand le tissu fibreux prédomine, la toxicité diminue et finit même par disparaître.

C'est ce qui eut lieu dans un cas d'épithéliome mammaire à évolution squirrheuse (**tumeur XIV**). Le tissu conjonctif tendait à étouffer les productions néoplasiques. Celles-ci n'étaient représentées que par des îlots bien

circonscrits, renfermant des amas de cellules polyédriques et présentant parfois à leur centre une petite masse hyaline. Cette tumeur étant fort dure, nous avons dû la dissocier dans une assez grande quantité de liquide. Les 45 gr. de cancer donnèrent 90 cc. d'extrait. 25 cc. furent injectés dans les veines d'un *lapin* de 1,770 gr. L'animal qui avait reçu, par kilog., 14 gr. 124 de l'extrait correspondant à 7 gr. 06 du néoplasme, ne présenta aucun trouble et survécut.

§ 2. — Sarcomes.

Les épithéliomes ne sont pas les seules tumeurs malignes dont les extraits puissent être toxiques.

Nous avons eu l'occasion d'étudier cinq sarcomes dont deux sarcomes mammaires, sarcomes à cellules fusiformes, parcourus par de nombreux vaisseaux dont les parois étaient formées par les éléments néoplasiques.

La première tumeur était remarquable par une vascularisation intense qui aboutissait, en certains points, à la production de petits laes sanguins.

Avec 125 gr. de ce néoplasme (**expérience XV**) on obtint 100 cc. d'extrait. Le liquide fut injecté dans les veines d'un *lapin* pesant 1.900 gr. Après avoir reçu 4 cc. 5, l'animal fut pris de violentes convulsions et succomba presque aussitôt. L'autopsie révéla des coagulations sanguines dans le territoire de la veine porte et quelques-unes dans les vaisseaux périphériques, notamment dans ceux par lesquels l'injection avait été pratiquée.

Nous recommençons l'expérience en diminuant la dose. Nous injectons 3, puis 2, puis enfin 1 cc. Les

animaux succombent également vite avec les mêmes manifestations convulsives et, chez tous, nous constatons des thromboses veineuses.

Ces lésions peuvent-elles expliquer la mort ?

Pour résoudre ce problème, nous avons opéré sur un *lapin* de 1.800 gr. dont le sang avait été rendu incoagulable par une injection préalable d'extrait de têtes de sangsues. Après avoir reçu 2 cc. 5 de l'extrait sarcomateux, l'animal fut pris de convulsions et succomba. La toxicité n'était donc pas modifiée.

Ce poison si violent n'agit que lorsqu'il est directement introduit dans le sang. Un *lapin* qui reçut 3 cc. sous la peau survécut sans avoir présenté de troubles.

Ce n'est pas seulement pour le *lapin* que le tissu cancéreux est toxique, c'est également pour le chien.

A un *chien* de 10 kilog. nous injectons, dans les veines, l'extrait qui avait servi aux expériences précédentes. Dès le 2^e cc. l'animal s'agite et sa respiration s'accélère. On continue l'expérience et on introduit 1 cc. par minute. Au 13^e cc. l'animal est pris de quelques secousses convulsives et il meurt par arrêt respiratoire, le cœur continuant à battre. La dose mortelle par kilog. est de 1 cc. 3, représentant l'extrait de 1 gr. 62 de la tumeur. C'est, on le voit, le même résultat que chez le *lapin*.

Le deuxième sarcome mammaire (**exp. XVII**) fut beaucoup moins toxique. Il fallut injecter à un *lapin* de 2,330 gr., 53 cc., c'est-à-dire 22 gr. 746 d'extrait par kilog. pour amener la mort.

Une tumeur de la vulve du poids de 700 gr., pédiculisée, fut enlevée au laboratoire à une vieille chienne fox

roux, qui était très cachectique, et mourut le lendemain de l'opération (**Exp. XIX**).

L'examen microscopique montra qu'il s'agissait d'un sarcome globo-cellulaire; de gros éléments sont encastrés en file dans des travées de tissu conjonctif dense.

L'extrait préparé avec 205 gr. de la tumeur (procédés I et II) fut essayé sur un *lapin* neuf de 1.800 gr., à la dose de 10 cc. poussés en 6 minutes 30. L'injection fut suspendue à cause de l'état de l'animal qui paraissait désespéré; il se remit pourtant et mourut 2 mois après.

Un autre *lapin* de 2,050 gr. qui, depuis 1 mois 1/2, recevait des injections intrapéritonéales d'extraits de tumeurs humaines, et qui était au repos depuis 10 jours seulement fut injecté avec 5 cc. d'extrait en 5 minutes; il mourut aussitôt avec convulsions.

Intéressée par ce résultat, nous avons injecté un autre *lapin* préparé avec des injections intrapéritonéales d'extraits cancéreux divers, durant 5 mois consécutifs et au repos depuis 10 jours. L'animal pesait 2,450 gr., il avait été saigné la veille. L'injection de 10 cc. fut poussée en 8 minutes 30. A ce moment, l'animal fut pris de convulsions et mourut immédiatement.

Il est curieux de remarquer que l'animal neuf a résisté davantage que les animaux préparés par des injections de liquides toxiques d'origine cancéreuse. Le *lapin* saigné la veille a résisté un peu plus que l'autre animal préparé. Ces faits se rapprochent de celui que cite BOINET de Marseille, un gros chien cancéreux n'a pas résisté à l'injection de 30 cc. d'extrait cancéreux, tandis qu'un chien neuf plus petit en a reçu impunément 45 cc.

Avant de pouvoir présenter une interprétation sérieuse

de ces faits, il est nécessaire d'exécuter des expériences dont j'ai seulement le projet.

Nous devons à l'obligeance de M. le Prof^r CADOT une tumeur de cheval développée à la face interne de la cuisse (**tumeur XVI**) ; elle avait paru aux yeux de l'opérateur d'une nature très infectante, à cause d'une vingtaine de petites tumeurs satellites siégeant dans la peau ou l'épaisseur de l'hypoderme.

A la coupe, la tumeur présente un aspect lardacé, homogène, dur ; l'examen microscopique montre qu'il s'agit d'un fibro-sarcome.

340 gr. de tumeur sont repris par 120 cc. d'eau salée à 7 pour 1.000, et le tout additionné de 10 cc. de toluène, pour être gardé à la glacière.

Le lendemain matin, 18 heures après la préparation de l'extrait, un *lapin* de 1,750 gr. reçoit 30 cc. en 7 minutes ; il meurt sans agitation, ni convulsions.

Nous pensons avoir dépassé la dose mortelle et reprenons un autre *lapin* pesant 2,150 gr. pour lui injecter 20 cc. en 7 minutes. Il paraît somnolent ; posé à terre, il se couche sur le ventre, les pattes allongées, il respire difficilement et paraît stupéfié. Deux jours après, il semble complètement remis, sauf un peu de somnolence qui a persisté. Neuf jours après on le trouve mort. Son autopsie n'a donné aucune indication.

Il est pour nous indubitable que la toxine en cause avait des propriétés stupéfiantes tout à fait particulières, et nous aurions désiré examiner l'extrait du muscle sain du cheval à ce point de vue spécial ; il nous a été impossible d'obtenir une pièce fraîche recueillie aseptiquement.

Il nous reste enfin à parler d'une néoplasie assez spéciale (**exp. XVIII**). C'était un sarcome kystique développé à la région du coude. L'incision de la tumeur laissa écouler 110 cc. d'un liquide séreux légèrement rosé. La paroi, trop mince pour qu'on put en préparer un extrait, était formée de cellules fusiformes qui s'infiltraient dans les tissus ambiants, dissociant et étouffant les fibres musculaires.

Un *lapin* ne 4,820 gr. reçut, dans les veines, 60 cc. du liquide que renfermait la tumeur.

Il ne présenta aucun trouble immédiat, mais, bientôt, il s'amaigrit, se cachectisa et succomba au bout de 17 jours. Son poids était tombé à 1,250 gr.

CHAPITRE V

Tableau synthétique résumant les observations expérimentales et cliniques du Chapitre V (tumeurs humaines).

NATURE DE LA TUMEUR	VOIE D'INJECTION	DOSE PAR KILO	RÉSULTAT	DATE DE L'OPÉRATION	RÉSULTAT OPÉRATOIRE
1° Épithéliomas :					
I. Épith. mammaire ; prolifération cellu- laire intense.	Veines.	6 gr. 45	Mort immédiate.	21 mars 1906.	Généralisation rapide : Mort 6 mois après.
	—	3	Mort en 1 heure.		
	Tissu sous-cutané : cobaye.	Traces.	Mort en 48 heures.		
	Tissu sous-cutané : souris.	Traces.	Mort en 43 heures.		
II. Carcinome végétant mammaire.	Veines.	3 gr. 703	Mort immédiate.	19 mars 1907.	Décédée. Carcinose généra- lisée.
III. Epith. lobulé typi- que de la mamelle.	Veines.	3 135	Mort immédiate.	23 nov. 1906.	Décédée avec une généra- lisation, 4 ^{or} décembre 1907.
	—	2 59	Mort en 14 jours.		
	Veine porte.	2 054	Mort immédiate.		
IV. Epith. à cellules claires du rein.	Veines.	2 088	Mort en 4 minutes.	27 nov. 1906.	Décédée. Aucun renseigne- ment.
	—	2 027	Mort en 3 minutes 30.		
	—	0 769	Mort en 7 jours.		
	Veine porte.	3 263	Aucun trouble. Survie.		

Tableau synthétique résumant les observations expérimentales et cliniques du Chapitre V (tumeurs humaines) (suite)

NATURE DE LA TUMEUR	VOIE D'INJECTION	DOSE PAR KILO	RÉSULTAT	DATE DE L'OPÉRATION	RÉSULTAT OPÉATOIRE
V. Epithél. du rein.	Veines (ext. I).	3 gr. 319	Mort en 40 minutes.	8 janv. 1907.	Mort de perforation intestinale 10 jours après.
	— (ext. I).	48	Mort en 32 minutes.		
	— (ext. II).	46	Mort dans la nuit.		
VI. Carcinome mammaire.	Veines (ext. I).	5 405	Mort en 1 h. 3/4.	1 ^{er} mars 1907.	Se cachectise. Ménopause Samétiore.
	— (ext. II).	22 857	Mort en 4 jours.		
VII. Carcinome très végétant.	Veines.	3 243	Mort en 30 minutes.	27 mars 1908.	Décédée avec récidive en décembre 1908.
VIII. Epith. mamm. : prolifération cellulaire intense.	Péritoine : rat.	Traces.	Mort en 9 jours.		
	— : lapin.	5 gr. 208	Mort en 24 jours.	4 ^{er} déc. 1906.	Non retrouvé.
	Veines.	5 347	Mort en 48 heures.		
IX. Cancer en cuirasse; consécutif à un épith. du mamelon.	Veines.	2 43	Mort dans la nuit.	3 mars 1904.	Décédée avec récidive en mai 1905.
	—	1 85	Extrait filtré.		
	—	4 73	—		
	—	2 53	Extrait		

avec kystes.	— extrait.	43	736	Mort en 2 heures.		après. Décédée en janv. 1909.
XI. Carcinome mammaire.	Veines.	4	76	Mort en 3 jours.	22 janv. 1907.	Décédée le 2 juin 1908.
XII. Epithél. mammaire.	Veines.	14	3	Mort en 10 jours.	9 mars 1906.	Malade de ville. Non retrouvée.
XIII. Carcinome très infiltrant.	Veines.	2	857	Mort en 14 jours.	23 avril 1907.	Non décédée. Partie à la campagne.
XIV. Epithélioma du rein d'enfant.	—	15	624	Mort en 6 semaines.	17 févr. 1908.	En assez bon état en mai 1909.
XV. Carcinome très végétant.	Veines.	13	513	Mort en 45 jours.	21 déc. 1906.	Morte 2 mois après.
XVI. Epithél. mammaire.	Sous-peau: chien.	Traces.		Mort 24 jours après.	29 juin 1906.	Non retrouvée.
XVII. Adéno-carcinome.	Veines.	5 gr. 17		Mort en 32 jours.	29 juin 1906.	Non retrouvée.
XVIII. Epithél. mammaire: tissu fibreux abondant.	Péritoine: rat.	Traces.		Mort en 5 mois.	29 juin 1906.	Non retrouvée.
	Veines.	11 gr. 7		Aucun trouble. Survie.	2 mars 1906.	En bon état en mai 1909.
	Tissu sous-cutané: Cobaye.	20		Mort en 34 jours.		
XIX. —	Veines.	6 gr. 33		Aucun trouble: Survie.	8 juin 1906.	Morte de néphrite en août 1906.

Tableau synthétique résumant les observations expérimentales et cliniques du Chapitre V (tumeurs humaines) (suite).

NATURE DE LA TUMEUR	VOIE D'INJECTION	DOSE PAR KILO	RÉSULTAT	DATE DE L'OPÉRATION	RÉSULTAT OPÉRATOIRE
XX. Squirrhe.	Veines.	12 886	Aucun trouble : Survie.	15 mars 1907.	En très bon état en mai 1909.
XXI. Squirrhe.	Veines.	12 5	Aucun trouble : Survie.	23 mars 1908.	— —
XXII. Carcin envahiss.	Veines.	13 793	Aucun trouble : Survie.	10 oct. 1906.	— — Nourrice.
XXIII. Carcinome.	Veines.	14 881	Aucun trouble : Survie.	16 nov. 1906.	Guérie. Morte d'une pneumonie en janvier 1909.
XXIV. Epith. mam. fibreux.	Veines.	19 774	Aucun trouble : Survie.	29 oct. 1906.	En bonne santé en mai 1909. A la campagne.
XXV. — ..	—	27 2	— —	3 avril 1906.	En bonne santé. Travail.
XXVI. — ..	—	38 56	— —	9 juin 1906.	Décédée 3 mois après l'opération : Néphrite aiguë.
2° Sarcomes :					
XXVII. Fibro-sarcome utérin.	Veines.	15 gr. 06	Mort en 30 minutes.	8 juin 1907.	Récidive en décembre 1908. Mourante en mai 1909.

TOXICITÉ DES TUMEURS D'ORIGINE HUMAINE

Les expériences que nous avons faites avec les cancers d'origine humaine conduisent à des résultats analogues à ceux que fournit l'étude des cancers provenant de l'animal.

Comme pour ceux-ci, nous diviserons les résultats en trois séries :

I. — Les extraits fort toxiques entraînant rapidement la mort (**Exp. de I à X, XV, XXVII**).

II. — Ceux qui provoquent une cachexie plus ou moins lente (**Exp. XI, XII, XIII, XIV, XVI, XVII, XVIII**).

III. — Les extraits peu ou pas toxiques causant de si légers troubles qu'ils peuvent passer inaperçus aux doses que nous avons employées (**Exp. XIX, XX, XXI, XXII, XXIII, XXIV, XXV, XXVI**).

Dans la plupart des cas il s'agissait d'épithéliomes mammaires, dans trois cas d'épithéliomes du rein ; un autre cas est relatif à un fibro-sarcome du fond de l'utérus.

Sur 27 tumeurs, 12 contenaient des poisons assez actifs pour amener la mort immédiate ; 7 autres produisirent une cachexie mortelle ; les 8 dernières ne provoquèrent aucun trouble : c'étaient des épithéliomes durs, riches en tissu fibreux, leur toxicité fut nulle ou peu élevée.

§ 1. — Tumeurs très toxiques.

La **tumeur I**, très toxique, était remarquablement molle, elle avait l'aspect d'un encéphaloïde. L'examen microscopique démontra, en effet, que le tissu conjonctif était peu abondant : il dessinait seulement de minces aréoles dont l'intérieur était rempli de cellules. Celles-ci, volumineuses, pourvues d'un gros noyau avec un ou deux nucléoles, s'infiltraient dans les travées conjonctives et, en quelques points, les dissociaient et les masquaient presque complètement.

L'extrait, préparé comme d'habitude, fut injecté dans les veines d'un *lapin* de 1,950 gr. Au 12^e cc., l'animal fut pris de convulsions et succomba.

Un deuxième *lapin* pesant 2,000 gr. reçut une dose moitié moindre. Détaché, il resta anéanti, immobile, puis peu à peu ses membres se paralysèrent et il succomba en une heure.

Ces deux expériences ne donnent qu'une idée incomplète du pouvoir toxique que possédait le néoplasme. C'est ce que prouvent les recherches suivantes :

Un *cobaye* reçut sous la peau trois petits fragments de la tumeur, gros chacun comme un grain de chenevis.

Le lendemain, l'animal était immobile, le poil hérissé, se mouvant avec peine. Le jour suivant, il était mort.

Deux *souris blanches* furent inoculées avec une trace de suc cancéreux. L'une ne subit qu'une piqûre et résista. La seconde, qui reçut, par deux inoculations, une dose double, ne tarda pas à rester immobile ; au bout de quelques heures elle était complètement paralysée et

succombait le soir même, 13 heures après l'introduction du poison.

On voit par ces derniers résultats, que la tumeur renfermait des substances extrêmement énergiques, dont l'action se manifestait rapidement, même après l'introduction sous-cutanée de doses minimales. Mais les effets ne sont pas immédiats. Aussi est-il difficile, par la méthode des injections intraveineuses, de déterminer exactement la dose mortelle minima.

Il est bien certain que, chez les deux lapins, nous avons introduit une quantité d'extrait trop considérable. Cette action relativement lente permet de rapprocher le poison cancéreux des toxines microbiennes, ou plutôt des divers poisons de nature colloïdale.

OBSERVATION

M. L..., opérée en ville par M. Bazy le 21 mars 1906, fit une généralisation rapide et mourut six mois après.

La seconde tumeur (**expérience II**) était un carcinome du sein de consistance assez molle; l'extrait préparé avec 130 gr. de la tumeur fut utilisé en grande partie pour des expériences qui ne sont pas consignées ici. Un *lapin* pesant 1,890 gr. reçut 7 cc. en 7 minutes. Après quelques convulsions, il meurt.

OBSERVATION

M. C..., prostituée de 27 ans. Opérée à l'Hôtel-Dieu le 19 mars 1907 d'une tumeur énorme avec des ganglions adhérents à la peau.

Elle a eu un enfant il y a 18 mois, l'a nourri 15 mois, elle prétend que c'est seulement depuis le sevrage que la tumeur s'est développée.

Elle a des douleurs en ceinture qui font hésiter devant une opération, mais sur la volonté formelle de la malade, le chirurgien fait une opération de Halstead : le lendemain, pouls à 136. Rien du côté de la plaie. Pression, 9. Elle est morte huit jours après.

L'**expérience III** a été faite avec une tumeur mammaire assez dure, et les ganglions satellites de consistance molle. L'examen histologique a mis en lumière un épithélioma lobulé typique en dégénérescence colloïde.

L'extrait obtenu par les procédés I et II combinés est injecté à un *lapin* de 1,850 gr. qui reçoit 9 cc. 5 en 9 minutes ; après une période d'agitation fébrile, il est pris de grandes convulsions et meurt.

Le même extrait est injecté par un rameau de la veine porte à un *lapin* de 1,950 gr. Au 4^e cc., il est pris de convulsions et meurt.

Nous injectons dans la veine périphérique d'un troisième *lapin* de 1,930 gr., 5 cc. en 5 minutes, il ne présente pas de troubles immédiats, mais se cachectise très vite et meurt 14 jours après, ne pesant plus que 1,450 gr. L'examen histologique de son foie et de son rein ne donne aucune indication ; la moelle osseuse, rouge, est en réaction : elle renferme de très nombreux éléments cellulaires.

OBSERVATION

J. D..., âgée de 45 ans, avait été opérée à St-Antoine

pour un cancer du sein gauche, le 23 novembre 1906. On avait enlevé aussi l'aponévrose du grand pectoral, et fait un curage de l'aisselle où se trouvaient des ganglions. Drain. Décédée au Calvaire le 1^{er} décembre 1907. Récidive ulcérée.

Les deux **tumeurs IV et V** sont des cancers du rein étendus à la totalité de l'organe.

Le premier était transformé en une masse blanchâtre, molle, friable, presque déliquescente par places, très fortement vascularisée et creusée de petites cavités remplies d'un liquide sanglant. C'était un épithéliome à cellules claires.

La structure tubulaire a disparu. Du tissu fibreux divise la masse en une série de départements. Des travées principales partent des fibrilles très minces, dessinant des cercles généralement incomplets et circonscrivant des aréoles qui communiquent largement entre elles. Le tissu fibreux renferme quelques vaisseaux pourvus de parois, et de nombreux sinus pleins de sang. Les aréoles sont remplies de cellules, cylindriques sur les parois, polyédriques ou irrégulières dans le centre. Ces cellules sont pour la plupart claires et transparentes. Quelques-unes ont un protoplasma plus foncé; d'autres sont en dégénérescence granuleuse ou hyaline.

On prélève de la tumeur une masse pesant 100 gr.; on la triture, on la congèle et on obtient 100 gr. d'extrait. Cet extrait ne fut injecté que le lendemain de l'extirpation. Cependant sa toxicité était encore fort élevée.

Un *lapin* de 1,920 gr. reçut 4 cc. d'extrait, à raison de 1 cc. par minute. Il fut pris de violentes convulsions

et succomba. La dose mortelle par kilog. était donc de 2 cc. 08, représentant l'extrait de 2 gr. 08 du néoplasme.

Cet extrait renfermait 7,14 de matières solides pour 100. La quantité contenue dans la dose mortelle était donc de 0 gr. 148.

L'effet toxique était dû en grande partie à des troubles circulatoires qui sont rapportés en détail dans un chapitre suivant.

OBSERVATION

J. J..., âgée de 48 ans, est opérée le 27 novembre 1906, pour un rein cancéreux pesant 500 gr. La tumeur s'est développée aux dépens de l'extrémité supérieure du rein; la partie inférieure paraît saine. A la coupe, en ouvrant les calices, on voit des espèces de tumeurs polypôides rattachées au calice par des pédicules filiformes.

Une néphrectomie transpéritonéale a été faite à Beaujon.

En mai 1909, nous apprenons que la patiente est morte, mais sans aucun autre renseignement.

L'autre rein (**Exp. V**) était transformé en une masse blanchâtre, homogène, qui, par places, avait un aspect lardacé; en certains points était demi-transparente, en quelques autres, opaque et jaunâtre.

L'examen histologique établit qu'il s'agissait d'un épithéliome dont l'évolution était fort avancée. On ne retrouvait que des restes de la disposition glandulaire, sous forme de cercles ou de tubes à bords parallèles. Les parois de ces cavités étaient tapissées de cellules cylindriques, le centre était occupé par des éléments plus

petits et de forme polyédrique. Dans la plus grande étendue de la préparation, un tissu fibreux assez abondant formait des bandes plus ou moins épaisses, dont se détachaient d'innombrables fibrilles : celles-ci, par leurs anastomoses, circonscrivaient des compartiments elliptiques, ou bien, minces et rapprochées, constituaient un feutrage assez dense, dont les mailles renfermaient des cellules à protoplasma incolore et transparent. Dans les autres régions, les cellules cancéreuses, polyédriques par pression réciproque, pourvues d'un protoplasma foncé et d'un noyau bien coloré, remplissaient les alvéoles et s'infiltraient dans les parois fibreuses. De loin en loin, une petite hémorragie s'était produite, qui dissociait le parenchyme ; au milieu des globules rouges se détachaient de nombreux leucocytes qui pénétraient en plus ou moins grand nombre dans le tissu ambiant.

Un fragment cancéreux pesant 430 gr. fut traité suivant le procédé habituel, après adjonction de 200 cc. d'eau salée, il fournit 280 cc. d'extrait.

Un *lapin* de 4,620 gr. reçoit cet extrait par voie veineuse, à raison de 2 cc. à la minute. On introduit ainsi en 15 minutes 30 cc.

Posé à terre, l'animal paraît malade ; il reste immobile, dyspnéique, puis il prend une attitude spéciale, il tient sa tête fortement fléchie vers le sol ; sa dyspnée augmente ; ses membres parésiés ne le soutiennent plus. Au bout d'une demi-heure, quelques convulsions éclatent, et, après avoir eu une grande convulsion terminale, l'animal succombe 32 minutes après la fin de l'injection.

On constate, à l'autopsie, que le sang est resté fluide dans tous les vaisseaux, y compris la veine porte. La

seule lésion appréciable est celle des poumons. Ces organes sont distendus et remplis d'un liquide albumineux, mousseux, qui encombre les bronches et la trachée. C'est un aspect analogue à celui qu'on observe dans l'empoisonnement par l'adrénaline.

Par le procédé II on obtient 280 cc. d'un nouvel extrait dont nous avons déterminé la toxicité.

Un *lapin* de 1780 gr, après avoir reçu 17 cc. paraissait tellement malade qu'on arrêta l'injection. Peu à peu il se remit et ne succomba que 25 jours plus tard, profondément cachectisé.

Son poids était progressivement tombé à 1,150 gr. La culture démontra l'absence de toute infection intercurrente, aérobie ou anaérobie.

Dans une autre série d'expériences, nous avons injecté comparativement, à un *lapin* de 1,880 gr. 10 cc. du premier extrait, et, à un *lapin* de 1,875 gr. 30 cc. du deuxième.

Ces animaux ont servi à l'étude graphique des modifications produites dans les appareils circulatoire et respiratoire. Ils étaient donc placés dans d'assez mauvaises conditions de résistance, mais la situation étant la même pour tous deux, les résultats sont comparables.

Le premier lapin succomba en 40 minutes ; le second résista plusieurs heures et ne mourut que dans la nuit.

Si nous rapportons les résultats à une même unité, c'est-à-dire au kilogramme d'animal, nous obtenons les chiffres suivants (En face des doses injectées, nous indiquons la quantité de matières solides qu'elles renferment.

	DOSE D'EXTRAIT par kilo.		QUANTITÉ correspondante de tissu.		SURVIE.	MATIÈRES SOLIDES	
						dans 100 gr. d'extrait.	dans la dose injectée.
Extrait I.....	18 cc.	51	29 gr.	13	32 minutes.	5.85	1.08
Par trituration...	5	31	8	15	40 minutes.	5.85	0.31
Extrait II.....	16		29	27	Plus. heures.	3.69	0.59
Par congélation..	10	11	18	49	25 jours.	3.69	0.373

Dans la première expérience l'animal avait succombé avec une dyspnée particulière, et l'autopsie avait révélé un œdème aigu du poumon.

Ces manifestations que nous n'avons pas encore observées dans l'intoxication cancéreuse sont constantes dans les empoisonnements par l'extrait de capsule surrénale ou par l'adrénaline. Il était donc important de rechercher si notre extrait cancéreux ne renfermait pas une trace de cette substance.

Pour trancher la question il suffit d'enregistrer la pression sanguine : tandis que les extraits cancéreux l'abaissent, l'adrénaline l'élève, et son action hypertensive est tellement puissante qu'elle l'emporte toujours sur les poisons hypotenseurs et fait toujours monter la colonne manométrique.

Comme tous les autres extraits cancéreux, celui-ci tendait à abaisser la pression.

OBSERVATION

M..., opéré en ville par M. Bazy, le 8 janvier 1907.

Il mourut dix jours après l'opération d'une perforation intestinale.

L'extrait de la **tumeur VI** a été préparé à l'appareil Latapie. 80 gr. de tumeur, histologiquement du carcinome, fournissent 80 cc. d'extrait.

Un *lapin* de 1,850 gr. en reçoit 10 cc. dans une veine ; 50 minutes après il est très mal, sa température est tombée à 37°,4 ; 50 minutes plus tard il meurt, avec une température de 35°.

Les résidus repris par congélation ont fourni 70 cc. d'extrait dont 40 cc. sont injectés à un *lapin* en 13 minutes ; l'animal succombe 4 jours plus tard.

OBSERVATION

S. D..., femme de 45 ans, opérée à Beaujon le 1^{er} mars 1907. Amputation du sein pour laquelle on enlève largement la peau. La malade se remet mal, elle maigrit beaucoup et présente une coloration ictérique des téguments ; en janvier 1908 ses règles viennent irrégulièrement, et en mars 1908 elles ont complètement disparu.

La malade avait remarqué de petites masses dures dans sa cicatrice et un ganglion, notable en janvier 1908 ; ces nodules sont complètement flétris au mois de juillet 1908.

Au 13 mars 1909 la malade voyage, elle se trouve en bonne santé ; la teinte ictérique a disparu de ses téguments et la cicatrice est en bon état.

En mai 1909 la malade accuse des douleurs dans la région lombaire, persistant et augmentant depuis peu de mois.

La tumeur VII était consécutive à une maladie de Paget ; l'examen histologique la montre de nature carcinomateuse très végétante.

85 gr. d'extrait servent à injecter un *lapin* de 1,850 gr. le lendemain du jour où l'extrait fut préparé. L'animal succombe en 1/2 heure pour 6 cc. d'extrait poussés en 5 minutes.

OBSERVATION

C. C. . . , femme de 60 ans, opérée à Beaujon le 27 mars 1908. Le rein est enlevé avec l'aponévrose du grand pectoral. Une grosse masse ganglionnaire adhérente à la peau et des ganglions disséminés le long des vaisseaux axillaires sont enlevés en même temps. Drain.

La récurrence se produit dès novembre 1908 et la malade meurt en décembre 1908.

La tumeur VIII était également très toxique ; mais il n'a pas été possible de trouver le chirurgien qui l'avait envoyée, et partant aucune observation n'a pu être prise ; tous les résultats de l'expérimentation sont consignés dans le tableau général.

L'expérience IX a donné de fort intéressants résultats ayant été le sujet de recherches spéciales.

C'était un cancer en cuirasse, développé consécutivement à un épithéliome du mamelon. On suivait sur les coupes l'évolution de la tumeur et on retrouvait en certains points des proliférations adénomateuses, en d'autres une production épithéliomateuse atypique.

Cette tumeur fut triturée dans l'eau salée et l'extrait obtenu fut divisé en deux parties : l'une fut simplement filtrée, l'autre fut soumise à la dialyse.

Trois *lapins* reçurent dans les veines 5 cc. de l'extrait filtré, trois autres 5 cc. de l'extrait dialysé : tous les six périrent dans la nuit. Ainsi le poison ne traverse pas la membrane dialysante ; ce qui paraît bien une preuve de sa nature colloïdale.

OBSERVATION

F. G. . . , âgée de 48 ans, opérée le 3 mars 1904 pour la seconde fois. On enlève non seulement la glande, mais une partie du grand pectoral et tous les ganglions de l'aisselle ; le sein du côté opposé avait été enlevé précédemment. En juillet 1904 il y eut de nombreuses récidives dans les cicatrices et la malade meurt en mai 1905.

L'expérience X fut faite avec une tumeur mammaire dont le centre était occupé par un gros kyste, de nombreuses cavités kystiques de grandeur variable se trouvaient dans l'épaisseur de la tumeur.

L'examen histologique a montré qu'il s'agissait d'un carcinome en voie de dégénérescence.

Le liquide du kyste séreux un peu louche fut centrifugé ; une culture resta stérile ; elle avait été faite parce qu'on avait cru ce liquide infecté.

Le liquide centrifugé donna un gros culot où se trouvaient des débris cellulaires et des globules rouges hémolysés ; la partie supérieure était jaune claire et ressemblait à du sérum. On en obtint 75 cc.

Un *lapin* de 1,700 gr. reçut une injection intraveineuse de 69 cc. du liquide kystique sans aucun trouble ; on le trouva mort dans sa cage une heure plus tard.

Un *lapin* de 1,820 gr. reçoit alors dans une veine de l'oreille la totalité de l'extrait préparé avec la tumeur, soit 25 cc. ; il meurt, avec de grandes convulsions, 2 heures après.

OBSERVATION

H..., opérée en ville par M. Bazy, le 11 septembre 1906 ; morte en janvier 1909, elle avait une tumeur récidivée depuis un an.

Quoi qu'il n'ait pas été préparé d'extrait de la tumeur **XV**, on peut conclure qu'elle était des plus toxiques.

Un *chien épagneul* en bon état reçut, le 21 décembre 1906, des morceaux de cette tumeur dans le péritoine, au nombre de trois pièces de la grosseur d'une petite noisette ; un autre morceau fut pris dans la cicatrice musculaire et un autre inoculé sous la peau.

L'animal se cachectisa très rapidement et mourut le 14 janvier 1907, très amaigri. A l'autopsie aucune lésion ne pouvait expliquer la mort, la plaie opératoire réunie par première intention était parfaite, il n'y avait pas d'abcès.

Les pièces d'inoculation s'étaient résorbées, sauf celle se trouvant sous la peau, qui ne l'était qu'imparfaitement.

On peut conclure que des traces de poison pour un animal pesant une quinzaine de kilogrammes avaient été cause de la mort précédée de cachexie.

OBSERVATION

M^{me} R..., âgée de 48 ans, avait été opérée à Beaujon le 21 décembre 1906. On avait fait une ablation large du sein gauche et des ganglions. Drain dans l'aisselle.

Après l'opération, elle se cachectisa très vite, et mourut 2 mois après sans récurrence apparente : le mari insiste violemment sur le fait que cette femme était en bon état général avant l'opération. La tumeur, examinée au microscope, était un carcinome très végétant, les ganglions étaient complètement bourrés de cellules épithéliales atypiques.

On peut conclure que l'inoculation de plusieurs pièces tumorales chez le chien, et l'intervention chirurgicale chez la patiente mirent en circulation dans l'organisme des poisons extrêmement violents.

La dernière tumeur vraiment toxique fut un fibrosarcome du fond de l'utérus, reconnu tel à l'examen histologique : car d'aspect macroscopique c'était un gros fibrome tout à fait bénin (**tumeur XXVII**).

840 gr. de la tumeur sont repris dans 500 cc. d'eau salée par le procédé I. On obtient 330 gr. d'extrait, auxquels on ajoute 75 gr. obtenus par le procédé II (congélation). Un *lapin* de 1,660 gr. reçoit le lendemain du jour de la préparation des extraits 25 cc du mélange poussés en 13 minutes ; après plusieurs selles diarrhéiques, il meurt une demi-heure plus tard.

OBSERVATION

Ch. P..., âgée de 44 ans, entre à la Salpêtrière pour

un fibrome qu'on opère le 8 juin 1907 : cette femme est en excellent état général, elle est même légèrement obèse.

A l'ouverture de la cavité abdominale, on trouve un fibrome de la grosseur d'une tête d'adulte, faisant une saillie dans la cavité abdominale. Il n'y a absolument rien dans la cavité utérine.

Très rapidement remise, la malade reprend son métier, et durant plus d'une année nous la suivons à domicile, elle reste en très bonne santé jusqu'au mois de décembre 1908, époque à laquelle la malade se plaint de grande fatigue et de la fétidité de son écoulement vaginal.

De retour à la Salpêtrière, elle y a reçu des soins durant 5 mois, pendant lesquels sa récurrence s'accroît.

Rentrée chez elle, elle reste non améliorée, et en mai 1909, elle ne se lève plus ; on perçoit à travers la paroi abdominale de nombreuses tumeurs dures, bosselées : à cause de la fétidité de l'écoulement vaginal, parfois sanguinolent, on ne pratique pas le toucher, n'ayant aucun moyen de désinfection au domicile de la malade.

Le pouls est à 132 ; la pression à 9 ; l'état désespéré.

Toutes les tumeurs qui produisirent des accidents immédiats après l'injection de leurs extraits aux lapins, provenaient de malades dont l'évolution clinique a été fatale. L'expérience VI paraît en désaccord avec toutes les autres.

Mais là, tandis que la patiente était en voie de récurrence rapide et de généralisation, se place un fait parti-

culier. Les règles diminuent et disparaissent ; une ménopause d'allure normale se produit, la femme ayant plus de 45 ans : à sa suite tout rentre dans l'ordre. Les masses dures se flétrissent et la malade reprend un bon état général qui a persisté depuis. Cette observation doit être mise à part, faute d'éléments pour l'éclairer. Nous n'avons à notre disposition que des hypothèses, que les nombreuses recherches de Beatson sur ce sujet n'ont encore pu appuyer sur des faits.

§ 2. — Tumeurs cachectisantes.

Nous nommons ainsi celles de nos tumeurs dont les extraits entraînerent la mort dans un temps plus ou moins long, en provoquant un état cachectique plus ou moins notable. Les autopsies des animaux cachectisés donnent peu de résultats intéressants : avec un foie normal, un rein dont les tubes sont un peu distendus, la moelle osseuse, rouge, est en pleine réaction.

Certains de ces extraits ont été injectés à petites doses.

Il est utile de remarquer que ces cachexies aboutissant à la mort ont parfois été provoquées par l'injection à doses infimes de nos extraits fort toxiques. Il est ainsi permis de supposer qu'un mécanisme semblable cause la morte brutale ou la cachexie lente, qui se rapproche davantage de ce que nous observons dans la réalité.

Prenons pour exemples les tumeurs toxiques utilisées dans les expériences III, IV et VIII de notre tableau.

L'extrait III a tué un lapin à la dose de 5 g. 135 par kilo, tandis qu'un second animal est mort au bout de

14 jours, après avoir reçu seulement 2 gr. 59 par kilo. L'extrait IV tuait à la dose de 2 gr. 088 et 2 gr. 027 par kilo ; un lapin, n'ayant reçu que 0,769 de cet extrait, a survécu 7 jours.

Dans l'expérience VIII, les effets toxiques ont été différents avec des doses semblables, parce que les voies d'injection n'ont pas été les mêmes.

Un animal, ayant reçu 5 gr. 347 dans les veines, mourut en 18 heures ; un autre lapin reçut 5 gr. 208 dans le péritoine et ne mourut qu'au bout de 21 jours. Un rat, ayant reçu des traces du même extrait dans le péritoine, a succombé en 9 jours.

Quelques tumeurs appartenant à cette seconde série n'y ont peut-être pas tout à fait droit. C'est pourquoi nous en parlerons tout d'abord.

Il s'agit d'extraits dont l'injection intraveineuse fut suivie de phénomènes si graves qu'elle fut suspendue avant que la dose mortelle fût atteinte.

Les expériences XIII, XI et XVI sont dans ce cas.

La **tumeur XIII** était un carcinome très infiltrant dont fut préparé un extrait avec 100 gr. de tumeur dans 50 cc. d'eau salée, ce qui produisit 40 cc.

Un *lapin* de 1,750 gr. reçut 5 cc dans une veine périphérique, le lendemain de la préparation de l'extrait et mourut en 14 jours sans lésions appréciables à l'autopsie.

Le résidu fut congelé et repris dans 100 cc. d'eau salée, ce qui produit 85 cc. d'extrait.

Un *lapin* de 1,920 gr. en reçut 30 cc. en 15 minutes, il mourut 6 semaines plus tard.

Un mélange de 42 cc. du second extrait et de 20 cc. du premier fut laissé une nuit à la glacière.

Le lendemain, un *lapin* de 1,970 gr. reçut 30 cc. du mélange sans présenter aucun trouble ; il fut remis en circulation beaucoup plus tard.

OBSERVATION

D. B..., âgée de 54 ans, fut opérée à Beaujon le 23 avril 1907 : la glande fut enlevée avec l'aponévrose du grand pectoral et deux ganglins de la grosseur d'un petit pois.

En avril 1909, elle a encore des mouvements limités du bras ; mais elle a repris son poids et sa bonne mine, elle est installée à Champigny.

Après l'opération, la malade, qui avait encore quelques pertes de règles, mais irrégulières, les vit se régulariser deux fois de suite, puis disparaître définitivement.

Il y eut donc une répercussion sur le système génital, peut-être à retenir.

L'expérience **XI** a porté sur un cancer en champignon, très mou ; c'était, à l'examen histologique, un carcinome dont les cavités canaliculaires étaient très bourgeonnantes. 120 gr. de la tumeur dans 80 gr. d'eau salée ont donné 80 cc. d'extrait.

Un *lapin* de 2,100 gr. reçut, dans la veine auriculaire, 10 cc., les 2 premiers en 2 minutes, les autres en 6 minutes ; il mourut 3 jours après.

OBSERVATION

II. R..., âgée de 52 ans, fut opérée à l'Hôtel-Dieu le 22 janvier 1907, d'un sein cancéreux et des ganglions satellites. Sans récurrence apparente, cette malade est morte le 2 juin 1908.

La **tumeur XVI** était une tumeur compacte avec ganglions, qui fut préparée dans l'eau salée, dans la proportion de 80 gr. de tumeur pour 80 cc. de solution physiologique.

Un *lapin* de 2,320 gr. reçut 12 cc. dans les veines, il mourut en 32 jours.

L'examen histologique a montré qu'il s'agissait d'un épithélioma à évolution fibreuse, mais assez riche en cellules cancéreuses. Le tissu conjonctif est représenté par des fibrilles minces, nombreuses, décrivant de très petites aréoles. Les ganglions sont bourrés de cellules épithéliales atypiques et végétantes.

L'observation de la malade n'a pu être prise, le sujet ayant disparu.

Pour les autres tumeurs XII, XIV, XVII, XVIII, les doses employées en injections ont été assez considérables pour qu'on considère leurs extraits comme peu toxiques.

L'**expérience XII** est relative à un épithéliome mammaire à évolution fibreuse. Le *lapin* qui reçut, par kilog., une dose d'extrait correspondant à 14,3 succomba en 10 jours, son poids étant tombé de 1,750 gr. à 1,450 gr.

La toxicité était assez minime puisqu'un *cobaye* de

520 gr. reçut 12 cc. du même liquide dans la cavité péritonéale et n'eut aucune réaction. Il a présenté pourtant une sensibilité un peu spéciale aux injections d'extrait cancéreux puisqu'ayant reçu 20 cc. d'un extrait non toxique dans son péritoine, il mourut en 3 jours.

Cette seconde injection avait été faite 12 jours après la première; ce cobaye n'avait rien perdu de son poids.

La malade opérée en ville n'a pu être retrouvée, ni interrogée par son chirurgien.

Dans l'**expérience XIV**, il s'agit d'un rein enlevé à un enfant (190 gr.). Une heure après l'opération, 140 gr. de la tumeur sont épuisées par 140 gr. d'eau salée physiologique. Il s'agissait d'un épithélioma à cellules atypiques avec de nombreux tubes.

Le *lapin* (1,850 gr.) reçut 25 cc. de cet extrait; donc 10 cc. la première minute, puis 2 cc. par minute pour les suivants, sans présenter aucun trouble immédiat. L'animal mourut 15 jours après; son poids était tombé à 1,520 gr.

OBSERVATION

L. N..., du sexe féminin, avait été opérée le 14 février 1908, à l'âge de 14 mois, à l'hôpital des Enfants malades.

La mère s'est aperçue de la présence d'une tumeur dans le flanc gauche il y a 7 mois; depuis, elle a constaté que son volume augmentait. L'enfant est en bon état général, sans fièvre.

La tumeur est constituée par le rein droit, elle est pédiculisée. Revue plusieurs fois depuis cette époque,

l'enfant est toujours en bon état, 15 mois après l'opération (1).

L'expérience **XVII** a été faite avec un adéno-carcinome du sein et sans préparation d'aucun extrait. Des morceaux de la grosseur d'un grain de millet sont inoculés dans le péritoine d'un *rat blanc*, qui maigrit peu à peu, et meurt cinq mois après. A l'autopsie, il n'y a pas de greffe dans le péritoine, ni d'abcès ; le foie et les anses intestinales sont si pâles qu'il semble qu'un lavage ait été pratiqué.

OBSERVATION

M. P..., 39 ans, a été opérée à la Charité le 29 juin 1906. La tumeur, petite et bien limitée, a deux petits ganglions correspondants, qui sont enlevés avec la glande. En avril 1909, la patiente est en très bon état de santé.

La dernière des tumeurs de cette série (**exp. XVIII**) était dure ; l'examen histologique a montré un épithélioma à grosses cellules polygonales enclavées dans un tissu fibreux très abondant et très dense.

Un *lapin* de 1,700 gr. reçoit, en injection intraveineuse, 20 cc. de l'extrait sans effet notable ; il a parfaitement survécu.

Un *cobaye* de 280 gr. reçoit 10 cc. du même extrait en injection sous-cutanée ; il meurt amaigri en 54 jours.

(1) Depuis la rédaction de cette thèse, M. Broca, qui a bien voulu nous confier cette tumeur, a examiné à nouveau la malade et nous a dit n'avoir jamais, au cours de sa carrière, eu l'occasion d'observer une telle survie.

Un *rat blanc* ayant été inoculé sous la peau avec un morceau de la tumeur et ayant reçu 2 cc. d'extrait dans son péritoine, meurt au bout de 9 semaines sans lésions à l'autopsie.

L'observation clinique relative à une malade de ville ne nous a pas été communiquée.

§ 3. — Tumeurs non toxiques.

Les résultats négatifs ne sont guère intéressants à communiquer, mais ils peuvent servir de points de comparaison pour l'étude des résultats positifs.

D'autre part, ayant pu nous procurer le plus grand nombre des observations cliniques qui se rapportent à nos recherches expérimentales, il est d'un intérêt très vif de les rapprocher ici.

Pour passer à l'étude des tumeurs dépourvues de toxicité, la dernière observation de notre chapitre précédent (**exp. XVIII**) était toute indiquée. Un *cobaye* mourut en 54 jours après une injection sous-cutanée; il est donc permis de penser qu'avec des doses très élevées d'extrait les lapins auraient succombé dans une cachexie progressive. Il eût fallu des doses très élevées, en quantités analogues aux doses d'extraits d'organes sains nécessaires pour causer la mort. Les quantités dont nous allons parler sont du même ordre.

L'**expérience XIX** a trait à une tumeur épithéliale fibreuse très dure, dont on obtint un extrait qui fut injecté en totalité à un lapin qui a survécu sans présenter aucun trouble. Il en fut de même pour un rat.

OBSERVATION

B. M..., âgée de 66 ans, fut opérée à Beaujon le 8 juin 1906. La malade avait une néphrite qui fut aggravée soudain. Elle mourait avec des accidents graves, en état d'anurie et fut œdématisée deux mois plus tard.

Sa fille fut amenée à Beaujon, salle Malgaigne, en décembre 1907 ; elle mourait 4 jours plus tard avec le seul diagnostic d'anurie.

Ces faits, s'ils ont d'intéressants rapports entre eux, n'en ont aucun avec l'opération du 8 juin.

La **tumeur XX** était un squirrhe à cellules épithéliales très pâles, disposées en paquets dans un tissu fibreux très dense. On trouve quelques globes épidermiques.

Le *lapin*, injecté avec l'extrait de cette tumeur, le 15 mars 1907, était du poids de 1,940 gr. ; il pesait en octobre 1908, 2,420 grammes.

OBSERVATION

A. L..., âgée de 46 ans, fut opérée à Beaujon le 15 mars 1907. Le néoplasme était très étendu, on est obligé d'enlever une partie du grand pectoral adhérent à la glande.

On fait aussi l'extirpation des ganglions dans le creux axillaire et on réunit avec peine. On draine.

En avril 1909 la malade est parfaitement bien portante ; sa cicatrice est souple, couverte d'un système pileux très développé. Ses règles sont toujours abondantes et régulières, elle n'a jamais été mariée.

La tumeur **XXI** était dure, squirrheuse, de même structure histologique que la première (Exp. XIX).

Son extrait fut injecté en totalité à un *lapin* sans aucun trouble.

OBSERVATION

A. P..., âgée de 49 ans, fut opérée le 23 mars 1908, à Beaujon, pour une tumeur du sein droit.

L'incision elliptique se prolonge en raquette le long du bord inférieur du grand pectoral. On enlève le sein, puis on cure l'aisselle où l'on trouve des ganglions. Les uns petits et durs sous le petit pectoral remontant jusqu'à la veine axillaire. D'autres sont mous et plus gros. Suture de la paroi en un plan. Drain.

En mai 1909, la malade qui est concierge, a repris ses occupations ; elle se porte très bien et peut user de son bras sans inconvénient.

L'expérience **XXII** fut faite avec une tumeur très dure, qui fut pourtant reconnue à l'examen histologique comme une tumeur maligne, un carcinome à marche envahissante.

Le *lapin* mis en expérience pesait 1,450 gr., il reçut 20 cc. de l'extrait sans aucun trouble et, l'année suivante, il pesait 1,997 gr., il fut remis en circulation.

OBSERVATION

E. R..., âgée de 43 ans, fut opérée le 10 octobre 1906, pour un cancer du sein gauche très étendu, la glande, une partie du grand pectoral et les ganglions de l'aisselle sont enlevés.

Le seul symptôme anormal pour un cancer aussi étendu est que la malade en accuse le début, il y a cinq ans. En mai 1909, la malade qui est retournée à Soisy-sous-Etiolles, est en parfait état de santé. La région de la cicatrice est toujours restée très sensible à la pression.

Ici l'examen histologique eut fait prévoir une récurrence, et notre expérimentation se trouve à la fois d'accord avec les antécédents de la malade qui était atteinte de sa tumeur depuis cinq ans, et son évolution depuis l'opération.

La **tumeur XXIII** était une tumeur kystique avec une lymphangite cancéreuse abondante.

L'examen histologique a montré qu'il s'agissait d'un carcinome typique, fusant largement, et présentant de nombreux îlots de nécrose.

Le centre de la tumeur était occupé par un gros kyste, hypertendu par un liquide, qui fut recueilli à la pipette avant l'incision de la poche kystique ; il n'a donné aucune culture.

Un *lapin* de 2,200 gr., inoculé avec des morceaux de la tumeur, reçut quatre injections intrapéritonéales de l'extrait à trois jours d'intervalle chacune. Il n'a présenté aucun trouble.

Un *cobaye* ayant reçu des morceaux de la tumeur dans le péritoine, et de l'extrait sous la peau, était en parfait état six mois après l'expérience.

Un *lapin* qui reçut 30 cc. en injection intraveineuse n'a présenté aucun trouble ; il fut remis en circulation un an plus tard.

OBSERVATION

M. G. . . , opérée en ville par M. Bazy, le 16 novembre 1906, se trouva parfaitement guérie ; et est morte de pneumonie en janvier 1909.

Ici encore l'examen histologique eut été indicateur d'une récurrence rapide, que la clinique n'a pas confirmée.

La tumeur **XXIV** était dure, c'était un épithélioma mammaire avec beaucoup de tissu fibreux.

L'extrait obtenu avec cette tumeur n'a causé aucun trouble à un *lapin* de 1,770 gr. qui en reçut 35 cc. dans les veines.

OBSERVATION

C. B. . . , âgée de 61 ans, fut opérée à l'Hôtel-Dieu le 29 octobre 1906.

On lui fit l'opération de Halstead. L'épithélioma avait pris la peau, était adhérent au grand pectoral, et il y avait des ganglions dans l'aisselle.

En mai 1909, elle est bien portante, nous n'avons pu la voir, elle est repartie dans son pays d'origine, mais sa petite fille l'a trouvée en parfaite santé en avril dernier.

Avec la tumeur **XXV** on fit un extrait de la tumeur même et un autre avec les ganglions : ces deux extraits furent injectés sans résultats à deux *lapins* qui furent plus tard remis en circulation.

Il s'agissait d'un épithélioma végétant avec de très belles cellules proliférées dans un tissu fibreux abondant.

OBSERVATION

A. G. . . , âgée de 39 ans, fut opérée à Beaujon, le 3 avril 1906, pour une tumeur du sein très vascularisée.

La glande enlevée, on enlève aussi les ganglions qui forment une petite chaîne autour de l'artère mammaire externe et du nerf du grand dorsal dont il est difficile de les séparer.

On est obligé de faire un débridement sous-cutané assez étendu pour pouvoir rapprocher les bords de l'incision. Drain.

En mai 1909, la malade, qui a laissé ignorer aux locataires voisins qu'elle avait été opérée, refuse de se laisser examiner, mais elle paraît en bonne santé, et assure ne plus penser à son opération. Elle est vendeuse, et lève les bras pour atteindre des cartons.

La tumeur **XXVI**, d'aspect squirrheux, était un épithélioma présentant une grosse réaction fibreuse.

L'extrait de cette tumeur ne fut toxique ni pour un *lapin*, ni pour un *rat*, même à une dose considérable.

OBSERVATION

A. P. . . , 33 ans, opérée le 9 juin 1906, à l'Hôtel-Dieu, présentait une véritable mastite cancéreuse qui avait évolué à la suite de l'incision d'une petite masse qui avait été prise pour un abcès 18 mois auparavant.

Une grossesse intervenue depuis semble avoir encore donné un coup de fouet à la tumeur.

Le mamelon est retracté, il y a de gros paquets ganglionnaires dans l'aisselle.

La réunion des bords de l'incision est très laborieuse.

La malade a beaucoup d'albumine dans l'urine, elle est dans un état de déchéance physique extraordinaire ; prostituée alcoolique, actuellement sans domicile.

Elle meurt à l'Hôtel-Dieu avec d'énormes quantités d'albumine dans les urines deux mois après l'intervention.

CHAPITRE VI

ESSAI A PROPOS DE LA CACHEXIE CANCÉREUSE

Tenter d'expliquer la cachexie cancéreuse était la conséquence naturelle de nos recherches sur les poisons cancéreux et sur les phénomènes qu'ils provoquent chez les animaux en expérience.

Les cachexies progressives se développent quand on introduit dans le sang d'un animal une quantité parfois minime d'extrait cancéreux. Ces poisons paraissent avoir une sorte d'action catalytique, comparable à celle des ferments.

L'injection intrapéritonéale ou sous-cutanée d'un extrait toxique ne produit jamais des phénomènes aussi graves que l'injection intraveineuse du même extrait, on pouvait espérer, en injectant de petites doses de toxines par ces deux voies, se rapprocher de ce qui se passe en clinique.

La mort brutale causée par une dose d'extrait très toxique, ou la cachexie progressive se terminant par la mort des animaux ayant reçu des doses faibles d'extrait ou des toxines atténuées relèvent uniquement de conditions expérimentales.

Comment comparer l'introduction brutale d'une masse toxique, si petite soit-elle, à l'élaboration lente, précédée peut-être de modifications profondes de l'organisme, qui se produit chez les cancéreux.

Pour être dans les meilleures conditions d'expérience, nous avons injecté à intervalles rapprochés avec des doses très minimes, dont nous déterminions exactement le poids, des animaux.

Des difficultés insolubles d'ordre matériel se résentent ; il est impossible de compter sur un envoi régulier de tumeurs, d'où découle l'irrégularité des extraits fraîchement préparés.

La conservation des extraits présente des obstacles sérieux.

De longues manipulations pour les mettre en petits récipients fermés multiplient les causes d'infection des tubes et de putréfaction des extraits.

Il n'est pas possible d'user d'antiseptiques à doses suffisantes pour conserver les extraits pendant des semaines.

Il est également impossible de recourir à la chaleur qui coagule ou détruit les toxines.

Enfin, considération suffisante, la toxicité des extraits cancéreux est fugace ; elle diminue notablement en quelques heures, et disparaît presque totalement en quelques jours.

Nous avons donc été amenée à user d'extraits conservés à toxicité diminuée jusqu'à l'arrivée d'une tumeur pouvant donner lieu à la préparation d'un nouvel extrait.

En second lieu nous avons été conduite à user indistinctement, pour les injections en série, d'extraits provenant de l'homme ou de l'animal, ou bien à utiliser des extraits de toxicité très différente pour le même animal en expérience.

Dans ces difficultés résident de nombreuses causes

d'erreur qui me paraissent quant à présent impossibles à détruire, à moins d'en arriver à la préparation quotidienne d'extraits obtenus par le broyage de tumeurs provenant de souris cancéreuses inoculées avec le même néoplasme. Mais si la structure histologique des lésions ainsi obtenues est la même que celle des tumeurs humaines, leur toxicité est certainement fort différente, puisqu'un rat succombe en quelques jours ou peu de semaines à la suite d'une inoculation de la grosseur d'un grain de maïs d'une tumeur humaine ou canine ; et qu'il peut vivre avec une tumeur provenant d'un individu de son espèce, quand elle atteint le volume d'un œuf, c'est-à-dire parfois le tiers du poids de l'animal qui la porte.

Nous avons donc pensé que nous aurions de grandes difficultés pour ne pas intoxiquer trop vite les animaux en expérience, ou pour ne pas créer d'infections secondaires ou de sphacèle avec des injections si rapprochées à des animaux qui ne supportent guère d'être souvent tondus ni lavés. On verra par ce qui suit que les obstacles ne sont pas venues de ce fait.

Nous nous sommes servie de rats et de lapins habituellement et nous avons pu faire une tentative sur le chien.

1° Rats ayant reçu des extraits cancéreux en série.

Les rats que nous avons utilisés furent toujours injectés dans le péritoine, souvent après inoculation préalable d'une tumeur.

Deux d'entre eux succombèrent au cours des expériences, par suite d'une infection secondaire, avec de gros abcès ; il nous faut les mettre hors de cause.

RAT I. — L'animal fut inoculé dans sa cavité péritonéale avec un petit morceau de la tumeur de chien I, qui était très toxique pour le lapin et le fut aussi pour un rat n'ayant pas reçu d'injections intrapéritonéales d'extrait.

Après l'inoculation, le rat I fut soumis à une série d'injections de 1 cc. tous les 3 ou 4 jours.

10 injections furent faites avec l'extrait de la tumeur de chien I ;

2 injections furent faites avec l'extrait de la tumeur humaine VIII (toxique) ;

2 injections furent faites avec l'extrait de la tumeur canine IV (toxique).

L'animal est resté en bonne santé et fut remis en circulation 6 mois après.

RAT II. — L'animal fut inoculé avec la tumeur canine III qui fut très toxique pour le lapin, et il reçut tous les trois jours :

7 injections de l'extrait préparé avec la tumeur de chien III ;

2 injections de l'extrait préparé avec la tumeur de chien I et III mélangés ;

2 injections de l'extrait préparé avec la tumeur humaine VIII ;

2 injections de l'extrait préparé avec la tumeur de chien IV.

Tous ces extraits étaient toxiques et furent injectés à la dose de 1 cc.

L'animal resta très bien portant et fut remis en circulation au bout de plusieurs mois.

RAT III. — Cet animal ne fut pas inoculé dans le

péritoine, il reçut 12 injections intrapéritonéales du même extrait IV, lequel était toxique ; les 6 premières injections étaient de 1/2 cc. ; les 6 derniers de 1 cc. Il a été remis en circulation.

RAT IV. — Le rat IV fut inoculé avec un petit morceau de la tumeur humaine XVI qui n'était pas très toxique et il reçut :

6 injections de 1 cc. de l'extrait de cette même tumeur XVI ;

2 injections de 1 cc. de l'extrait de la tumeur canine IV.

L'animal mourut 2 mois 1/2 après la dernière injection, sans lésions d'autopsie.

RAT V. — Cet animal fut inoculé avec la tumeur humaine XVII dont la toxicité n'a pas été grande, et il a reçu :

4 injections de 1 cc. du même extrait XVII ;

2 injections de 1 cc. de l'extrait de la tumeur canine IV.

L'animal mourut 3 mois après.

Les résultats de ces expériences sont assez déroutants.

Il faut conclure que les animaux injectés avec des extraits très toxiques se sont mieux comportés que ceux qui reçurent des extraits de moindre toxicité.

Dans l'expérience I, le rat inoculé en même temps que celui dont nous rapportons l'observation, est mort de cachexie progressive, tandis que l'autre résistait en recevant des injections.

Nous connaissons des faits tout à fait semblables dans le domaine des recherches sur les colloïdes.

Pour ne citer qu'un exemple, pris parmi les recherches

que nous avons publiées avec Victor HENRI, il y a quelques années, lorsqu'on additionne une émulsion de globules rouges dans le saccharose de quantités croissantes d'un sérum quelconque, l'agglutination augmente d'abord, passe par un maximum et diminue ensuite pour des doses fortes de sérum.

C'est une hypothèse séduisante de supposer que les faits ci-dessus sont explicables par des phénomènes du même ordre:

2° Lapins ayant reçu des extraits cancéreux en série.

I. — Les animaux ayant reçu des injections sous-cutanées d'extrait cancéreux avaient au bout de quelque temps de l'œdème de la paroi ventrale, qui augmentait leur poids; les tissus de cette région s'infiltraient, des abcès apparaissaient sur de petites crevasses de la peau; il a été impossible de faire des observations intéressantes.

II. — Certains animaux ont parfaitement résisté aux injections intrapéritonéales de nos extraits; ils n'étaient pas inoculés.

LAPIN I. — L'animal qui pesait 1,750 gr. a reçu :
10 injections de 5 cc. de l'extrait de chien I (très toxique).
3 injections de 5 cc. de l'extrait humain VIII (très toxique).

Il a présenté au bout de la 5^e injection des phénomènes de diarrhée et d'œdème qui ont complètement disparu et, à la fin de la série, l'animal pesait 2,160 gr.

LAPIN II. — Le lapin pesait 1,820 gr. au moment où

on a commencé à injecter dans son péritoine les extraits cancéreux.

7 injections de 3 cc. de l'extrait de chien III (toxique).
3 — 3 cc. de l'extrait de chien III et I mélangés (toxique).

2 injections de 2 cc. de l'extrait de chien III et I mélangés (toxique).

Sans avoir présenté aucun trouble, cet animal a pris graduellement du poids ; il pesait à la fin 2,520 gr.

LAPIN III. — Un animal de 1,866 gr. a reçu 8 injections d'une tumeur dont la toxicité n'avait pas été établie le premier jour, il a atteint régulièrement le poids de 2 120 gr.

LAPIN IV. — Cet animal n'a reçu que 3 injections de l'extrait d'une tumeur humaine dont la toxicité n'avait pu être établie, il pesait au début 1,830 gr. et a pu atteindre le poids de 2,100.

Ces résultats sont tout à fait comparables à ceux que nous avons déjà obtenus avec les rats.

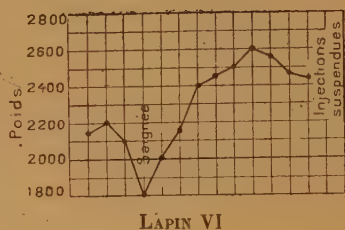
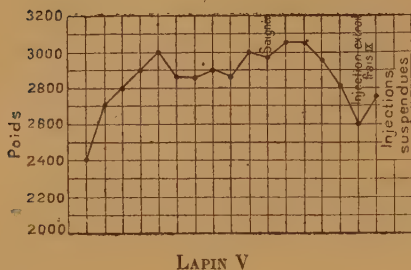
III. — Certains animaux ayant parfaitement vécu et normalement engraisé ont tout à coup fait des regressions.

LAPIN V. — L'animal pesant 2,400 gr. reçut des injections intrapéritonéales au nombre de :

26 de 5 cc. de l'extrait de rein humain IV (très toxique).

1 de 5 cc. de l'extrait de chien IX (toxique). Son poids avait atteint 3100 gr., ce fut un maximum et il était retombé à 2,750 quand les injections cessèrent.

LAPIN VI. — Ce lapin pesant 2,130 gr. a reçu dans le péritoine :



12 injections de 5 cc. de l'extrait de rein humain V (très toxique).

5 injections de 5 cc. de l'extrait de rein humain IV (très toxique).

1 injection de 5 cc. de l'extrait de chien IX (très toxique).

Son poids qui avait atteint 2,600 gr. est retombé à 2,450; on a cessé les injections par défaut d'extraits cancéreux.

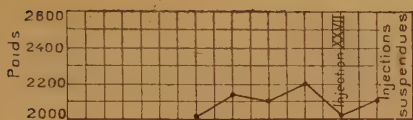
Il y eut donc pour ces deux animaux un maximum de santé. La toxicité des extraits employés diminuant peu à peu, il est évident qu'à l'instant où ils n'étaient presque plus toxiques, les animaux dépériront.

IV. — Inversement le LAPIN VII qui reçut dans le péritoine :

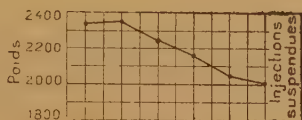
6 injections d'un extrait humain peu toxique (exp. XIII).

1 injection d'un extrait humain très toxique (exp. XXVII), eut successivement les poids suivants : 2,000, 2,200, 2,020 et 2,150. Ce dernier poids ayant suivi l'injection de l'extrait toxique fraîchement préparé.

LAPIN VIII. — L'extrait peu toxique (XIII des tumeurs humaines) avait été injecté en même temps à un autre lapin qui s'est cachectisé peu à peu ; il a reçu 7 injections de 5 cc., son poids est tombé de 2350 à 2,000 gr.



LAPIN VII



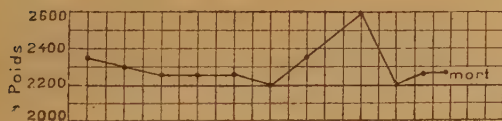
LAPIN VIII

3^e Lapins n'ayant pas résisté aux injections en série.

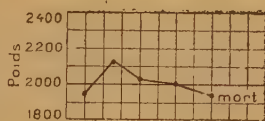
Certains animaux sont morts assez rapidement sans infections secondaires.

LAPIN IX. — L'animal a reçu un extrait dont la toxicité n'a pas été recherchée ; mais la malade ayant procuré la tumeur, n'a pas eu de récurrence depuis trois ans ; or nous avons précédemment indiqué la grande analogie entre les observations cliniques et les observations expérimentales.

13 injections de 5 cc. de l'extrait en question furent suivies de 4 injections de 5 cc. de l'extrait humain XX (pas toxique).



LAPIN IX



LAPIN X

L'animal qui de 2,350 gr. était monté à 2,600 et redescendu à 2,280 gr., a présenté des symptômes graves et il est mort.

LAPIN X. — Le lapin pesait 1,980 gr., il reçut 5 injections espacées d'un extrait cachectisant à très longue échéance (J.-L. Faure) ; son poids qui avait de suite atteint 2,000 est retombé à 1920 ; l'animal malade a cessé de recevoir des injections, il est mort.

Une CHIENNE a aussi reçu des injections intrapéritonéales d'un extrait toxique (Extrait de chien I et extrait humain VIII) sans manifester aucun trouble.

On peut conclure de tout ce qui précède que la nocivité des injections intrapéritonéales d'extraits cancéreux est en raison inverse de leur toxicité.

CHAPITRE VII

ESSAI DE SÉROTHÉRAPIE CANCÉREUSE

Nos expériences destinées à mettre en lumière le mécanisme de la cachexie cancéreuse nous ayant amenée à un résultat inverse de celui que nous pensions trouver, nous avons supposé que les animaux qui supportaient très bien les injections intrapéritonéales avaient peut-être un sérum capable de protéger des animaux neufs contre l'intoxication par les injections intraveineuses de poisons cancéreux.

§ 1. — Résultats positifs.

A. — Le LAPIN VI qui, depuis 6 semaines, recevait des injections intrapéritonéales de l'extrait cancéreux V, fut saigné, et son sérum utilisé dans l'expérience suivante.

a) Un *lapin* de 2,500 gr. reçut en 4 minutes le mélange de 6 cc. de l'extrait toxique du chien V et de 4 cc. de sérum normal de lapin. Il avait reçu par kilo 1 gr. 44 d'extrait. Pris de convulsions, suivies de paralysie, il paraît se remettre après un quart d'heure ; il se tient sur ses jambes une heure après. Il est mort dans la nuit.

b) Un *lapin* de 1,920 gr. reçut en 4 minutes la même quantité (6 cc.) de l'extrait toxique mélangé à 4 cc. du sérum du lapin préparé. Il avait reçu par kilo 1 gr. 87

d'extrait. Il n'a présenté aucun trouble immédiat, ni pendant les 4 mois qui suivirent.

B. — Un LAPIN, préparé depuis 2 mois 1/2, mais n'ayant pas reçu d'injections intrapéritonéales depuis 15 jours, fut saigné. On fait un mélange de 11 cc. du sérum ainsi obtenu à 11 cc. de l'extrait canin XIX.

20 cc. de ce mélange injectés en 8 minutes 30 secondes ne tuent pas un *lapin* de 1,880 gr.

Tandis que le mélange du même extrait avec du sérum normal tue un *lapin* de 1,870 gr. en 6 minutes à la dose de 7 cc.

C. — Un LAPIN, préparé depuis 3 mois 1/2 par des injections intrapéritonéales d'extraits cancéreux, est saigné.

14 cc. de son sérum, mélangés à 25 cc. l'extrait humain XXVII sont injectés à un *lapin* de 1,800 gr. Les 39 cc. du mélange ont été poussés à raison de 2 cc. par minute.

Deux jours plus tard, on injecte encore 8 cc. du mélange conservé. L'animal pesait 2,200 gr. 15 jours plus tard.

Un autre *lapin* de 1,800 gr. avait reçu dans les mêmes conditions 43 cc. constitués par le mélange de 25 cc. de l'extrait XXVII avec 18 cc. de sérum normal de lapin. Il reçut 2 jours plus tard 8 cc. de ce même mélange conservé.

Il mourut 15 jours après la première injection.

§ 2. — Résultats négatifs.

A. — Le LAPIN V, préparé depuis 4 mois $1/2$ avec l'extrait de rein humain IV, fut saigné, et son sérum conservé un mois.

Au bout de ce temps, on en mélange 8 cc. à 13 cc. d'extrait cancéreux; un *lapin* de 1,450 gr. reçoit ces 21 cc. en 10 minutes (14 gr. 482 par kilog.).

Il meurt 3 jours plus tard.

Un *lapin* de 1,650 gr. reçoit 11 cc. de l'extrait cancéreux additionnés de 8 cc. de sérum normal de lapin; les 19 cc. de l'injection sont poussés en 10 minutes (14 gr. 515 par kilo).

Il meurt 12 jours plus tard.

Le premier ayant reçu une dose un peu plus forte d'extrait toxique, on peut considérer que le sérum préparé n'a eu aucune action.

B. — Le LAPIN VI, qui a déjà été saigné il y a 3 mois et qui est préparé depuis 4 mois $1/2$, fournit encore du sérum dont 12 cc. sont mélangés à 8 cc. de l'extrait de chien VII. 5 cc. de ce mélange suffisent à tuer un *lapin* de 1,625 gr. en 1 minute 30 secondes, et les 15 cc. restant, lentement injectés (10 minutes) à un *lapin* plus gros (1,830 gr.), le tuent en 17 jours.

Comparativement un *lapin* de 1,650 gr. reçut impunément en 11 minutes 17 cc. du mélange de 12 cc. de sérum normal à 8 cc. d'extrait cancéreux.

C. — Le sérum préparé du LAPIN VI, déjà utilisé dans l'expérience précédente, est injecté à la dose de 8 cc. à un *lapin* de 1,790 gr. qui reçoit ensuite en 11 minutes

24 cc. de l'extrait canin IX (11,72 par kilo), il meurt avec des convulsions.

Un *lapin* de 1,800 gr. reçoit 35 cc. de l'extrait IX en 20 minutes (19,44 par kilo) ; il meurt seulement 23 minutes plus tard.

Or donc le sérum du *lapin* vacciné avait des qualités toxiques.

D. — UN LAPIN, préparé par quatre injections seulement en un mois et demi, fournit le sérum.

Un *lapin* de 1,920 gr. reçoit en 13 minutes, 12 cc. 5 de sérum normal mélangé à 25 cc., un liquide de pleurésie cancéreuse ; il meurt en 24 heures.

Un *lapin* de 1,720 gr. reçoit en 13 minutes 12 cc. de sérum vacciné mélangé à 25 cc. du liquide de la pleurésie cancéreuse : il meurt au bout d'une demi-heure.

§ 3. — Conclusions.

Ces faits d'apparence si contradictoire se rapprochent encore de ce que nous avons déjà conclu des points maxima de réaction à l'égard des toxines cancéreuses.

L'immunisation a été obtenue avec le sérum d'animaux préparés depuis un temps moyen et ayant reçu des doses moyennes et suffisantes de toxine.

Le premier lapin, préparé depuis 6 semaines par des injections rapprochées (tous les 3 jours), a donné un résultat parfait. |

Le second, injecté pendant 2 mois 1/2 tous les 3 jours, a donné un résultat semblable.

Le troisième, préparé depuis 3 mois 1/2, et injecté tous les 4 jours, a donné un résultat un peu moins bon,

Les résultats négatifs sont obtenus avec des sérums préparés :

1° Dans les trois premiers cas en 4 mois 1/2 d'injections continues et rapprochées : le sérum de la première expérience, conservé un mois, aseptique, mais à la lumière du soleil, semble avoir été indifférent ;

Tandis qu'un sérum aussi vieux a été très toxique par lui-même.

2° La dernière expérience a été faite avec du sérum préparé par 4 injections seulement en 1 mois 1/2 ; il n'y avait même pas eu d'injections depuis 15 jours.

Je crois pouvoir conclure à un point optimum qui est atteint seulement après l'introduction d'une quantité de toxine suffisante dans l'organisme, et dépassé à un moment donné.

Arrhénius n'a-t-il pas montré un pareil équilibre dans la lutte de l'organisme contre la toxine tétanique ?

CHAPITRE VIII

ACTIONS GÉNÉRALES DES TOXINES CANCÉ- REUSES

I. Les tumeurs animales semblent à la fois expérimentalement plus toxiques que les tumeurs humaines, et plus facilement supportées par l'individu, porteur de la tumeur.

Nous avons eu un petit chien fox du poids de 3 kil. 200 gr. dont la tumeur testiculaire pesait 520 gr. L'extrait de cette tumeur était très toxique, et l'animal en était porteur depuis des années ; après l'intervention chirurgicale, il se remit parfaitement.

Une de nos chattes vécut 6 mois avec une tumeur maligne développée aux dépens de la mamelle, de la peau, ayant fait des métastases dans le péritoine et dans le foie ; la tumeur égalait la moitié du poids de l'animal qui en était porteur depuis 2 ans, à notre connaissance.

II. — La structure histologique de ces tumeurs animales est généralement beaucoup plus complexe que celle des tumeurs humaines.

III. — Les tumeurs ulcérées ont des actions toutes différentes de celles des tumeurs closes.

Nous avons eu la chance de pouvoir examiner comparativement ces actions différentes, grâce à une tumeur épithéliale de l'utérus.

a) Des végétations de la cavité utérine furent utilisées

ainsi que les trompes bourrées de masses proliférées, pour la préparation d'un extrait obtenu par notre procédé habituel avec 50 gr. de tumeur, repris dans 50 gr. d'eau salée et addition d'un peu de thymol pour éviter la multiplication des colonies microbiennes. On obtint 42 gr. de cet extrait.

On injecte dans une veine périphérique d'un *lapin* de 1,500 gr. 20 cc. en 7 minutes 30 secondes (13 gr. 333 par kilo). L'animal pris de convulsions et de dyspnée intense semble se remettre un peu ; puis meurt dans la nuit.

b) Des masses tumorales d'aspect un peu fibreux, mais épithéliales comme les végétations, parfaitement incluses dans la paroi du muscle utérin, donc nullement infectées, font la pulpe du second extrait dont on obtient 62 cc.

Un *lapin* de 1,650 gr., qui a reçu de cet extrait, 24 cc. en 9 minutes (14 gr. 545 par kilo) ne présente aucun trouble.

Donc des masses cancéreuses développées sur le même organisme, de même structure histologique, et préparées de même façon, ont des toxicités différentes suivant qu'elles sont infectées ou non.

IV. — La qualité de l'extrait n'est pas le seul facteur à considérer dans le calcul des toxicités.

a) La voie employée pour l'introduction du poison dans l'organisme fait varier du tout au tout les résultats obtenus.

Notre tumeur de chien VI qui tuait les lapins à la dose de 5 cc. pour 2,975 gr., quand son extrait était introduit par la voie veineuse, était bien moins toxique par d'autres voies.

L'extrait, préparé avec du sérum artificiel, fut injecté à la dose de 5 cc., dans le péritoine d'un *lapin* de 2,745 gr. L'animal se cachectisa et succomba en 1 mois 1/2.

Deux *lapins* reçurent dans le péritoine 5 cc. du liquide préparé avec le sérum du chien cancéreux. L'un survécut 7 jours. Le deuxième fut atteint, au bout de 2 mois, de sphacèle cutané ; son poids, qui était primitivement de 2,625 gr., tomba à 1,200 gr., puis une amélioration progressive se produisit et, deux mois plus tard, l'animal était rétabli.

Enfin, le dernier *lapin*, qui avait reçu 5 cc. sous la peau, succomba très amaigri au bout de 46 jours.

Cette série d'expériences établit que les toxines peuvent exercer, suivant la voie employée pour l'injection des extraits, des effets différents : tantôt une action foudroyante, tantôt une cachexie lente et progressive.

b) La vitesse avec laquelle sont poussées les injections intraveineuses a une importance capitale.

Notre tumeur canine VII a donné un extrait qui pouvait tuer assez rapidement le *lapin* : à propos de sérothérapie un *lapin* de 1,625 gr. reçut un mélange de cet extrait avec du sérum d'animal préparé ; dans une expérience l'injection poussée à la vitesse de 5 cc. en 1 minute 30 secondes, a tué le *lapin* tout de suite, tandis que le même mélange à la dose de 15 cc. poussés en 10 minutes n'a causé aucun trouble immédiat ; l'animal est mort au bout de 17 jours seulement.

Avec un autre de nos extraits, un *lapin* de 1,800 gr. supporte l'injection de 35 cc. en 20 minutes, et ne succombe qu'une demi-heure plus tard, tandis qu'un *lapin*

du même poids succombe avec des convulsions pour une dose de 24 cc. seulement poussée en 11 minutes.

Ces chiffres si différents indiquent dans quelle mesure on peut commettre des erreurs, si on ne prend pas le soin d'opérer toujours avec la même vitesse ; surtout pour les premiers centimètres cubes injectés. Après cela, il se fait une accoutumance dont il sera question plus loin.

V. — La température des animaux en expérience est toujours un peu abaissée par les poisons cancéreux.

Par exemple, un *lapin* de 1,850 gr., ayant reçu de notre extrait humain VI, a passé de 38° à 37° $\frac{4}{10}$ une heure après la fin de l'injection, et deux heures plus tard à 35°. L'animal est mort.

Chez les animaux survivant à une injection intraveineuse, nous avons noté à différentes reprises, même plusieurs jours après l'injection, un abaissement de température.

Bien que nous n'ayons pas fait des examens sérieux, toute élévation de température a été pour nous le signal d'une infection secondaire.

VI. — Les extraits cancéreux provoquent une hémolyse, dont nous n'avons pas étudié le mécanisme, nous réservant d'en faire une étude particulière.

Un des extraits provoqua des thromboses multiples (exp. XV des extraits de chien). Ces lésions, contrairement à l'opinion de Ch. Richet, ne peuvent expliquer la mort ; chez les animaux dont le sang est rendu incoagulable, l'action du poison n'est pas annihilée.

Dans l'expérience XV, un *lapin* de 1,940 gr. était tué par l'injection intraveineuse de 4 cc. 5 de l'extrait ; il présentait des thromboses multiples.

Un *lapin* de 1,800 gr. fut préparé avec de l'extrait de sangsue. Il mourut avec une injection de 2 cc. 5 de l'extrait XV, bien que son sang fut incoagulable.

VII. — La toxicité des tissus cancéreux est considérable ; nos tableaux en donnent les chiffres qui paraîtront encore plus importants si l'on réfléchit que les liquides utilisés dans nos expériences ne renferment qu'une faible quantité de matières solides.

Aussi nous a-t-il semblé intéressant, pour fixer les idées, de pratiquer quelques dosages et de déterminer la teneur de nos extraits en eau, en sels minéraux et en matières organiques. C'est dans ce dernier groupe que rentrent les substances actives.

Nous avons donc établi, par un calcul très simple, la quantité de substances organiques que renferme la dose introduite par kilogramme. Il est bien certain que le poison ne représente qu'une minime portion des chiffres obtenus. Ceux-ci n'en sont pas moins instructifs. Nos dosages ont porté sur quatre extraits, dont deux étaient fort toxiques (exp. VI des tumeurs canines et exp. I des tumeurs humaines) et deux inactifs (exp. XIV des tumeurs canines et XXV des tumeurs humaines).

La comparaison des résultats est des plus intéressante.

	TUMEURS DU CHIEN		TUMEURS HUMAINES	
	N° VI	N° XIV	N° I	N° XXV
Eau.....	97.471	91.654	97.483	97.491
Matières minérales.....	0.427	0.375	0.802	0.576
Matières organiques.....	2.202	1.971	1.715	1.933
<i>Dose d'extrait injectée par kilo :</i>				
Mortelle.....	0 cc. 5	»	6 cc. 15 3 cc.	»
Non mortelle.....	»	14 cc. 12	»	24 cc. 75
Teneur en matières organiques	0 gr. 011	0 gr. 278	0 gr. 105 0 gr. 051	0 gr. 478

Dans l'expérience I, faite avec un extrait humain, la dose avait été dépassée dans une première injection, ce qui explique une teneur plus grande en matières organiques.

Dans d'autres expériences faites avec des extraits de tumeur rénale humaine (exp. V), nous avons pu établir que la toxicité est directement proportionnelle à la quantité de matières solides, en conséquence directement proportionnelle à la quantité de matières organiques.

Rapportant les résultats de plusieurs expériences à l'unité, c'est-à-dire au kilogramme d'animal, nous avons obtenu les chiffres suivants (en face des doses injectées, nous indiquons la quantité de matières solides qu'elles renferment).

VIII. — L'action des poisons cancéreux sur le système nerveux est une des plus frappantes; les animaux meurent avec de grandes convulsions. Certains poisons convulsivants à dose mortelle déterminent des paralysies quand on les injecte sous la peau ou quand on en introduit dans les veines une faible quantité (exp. I des tumeurs humaines).

Cette antinomie est plus apparente que réelle; la plupart des poisons paralysants se comportent de même (morphine). L'injection intraveineuse d'une forte dose entraîne la mort au milieu de convulsions.

IX. — Il ne faudrait pas conclure, comme nous l'avons déjà indiqué, que toutes les tumeurs sont toxiques; mais, généralement, celles qui sont fort riches en cellules sont d'une toxicité très élevée, tandis que celles où le tissu fibreux est très dense, sont peu ou pas toxiques.

Cependant, nous avons signalé au cours de nos observations deux tumeurs humaines dont la toxicité était nulle, tandis que leur structure histologique était touffue et vivante.

L'extrait de la *tumeur XXII*, carcinome à marche envahissante, injecté à la dose de 13 gr. 793 par kilog. n'a provoqué aucun trouble chez un lapin qui a été, un an après, remis en circulation.

L'observation clinique a été d'accord avec notre expérimentation, car la malade opérée à l'Hôtel-Dieu en 1906 est actuellement en bonne santé.

La *tumeur XXIII*, carcinome formel, a donné un extrait qui n'a provoqué aucun trouble à la dose de 14 gr. 881 par kilog. à un animal qui a survécu.

L'observation clinique était encore d'accord avec notre

expérience, puisque la malade opérée il y a 3 ans n'a pas eu de troubles ni de récédive.

X. — Ce n'est pas seulement pour le lapin que les extraits cancéreux sont toxiques, c'est aussi pour un animal de même espèce.

Ainsi, la *tumeur* XV de chien a donné des convulsions et occasionné la mort d'un chien injecté dans une veine périphérique. Cet extrait était même très toxique, puisque la dose mortelle par kilog. a été de 1 cc. 3.

XI. — En se reportant à nos tableaux, il sera facile de constater non seulement que les extraits cancéreux sont toxiques d'une espèce à l'autre, mais que les épithéliomes et les sarcomes sont également toxiques.

ACTION SUR LA RESPIRATION ET LA CIRCULATION

La méthode graphique nous a révélé d'importantes modifications dans la respiration et la circulation des animaux intoxiqués par nos extraits.

Dans une première série d'expériences, nous avons utilisé seulement des extraits préparés par notre premier procédé. Nos expériences ont porté sur des lapins dont on inscrivait simultanément les mouvements respiratoires au moyen du pneumographe et les modifications de la pression artérielle, au moyen du manomètre à mercure relié à la carotide primitive.

7 tumeurs ont servi à nos recherches : 2 épithéliomes et 2 sarcomes, provenant du chien (tumeurs I, IV, XV, XVII); 4 épithéliomes d'origine humaine (tumeurs XII, VI, XIX, XXVI).

Les résultats les plus intéressants ont été fournis par

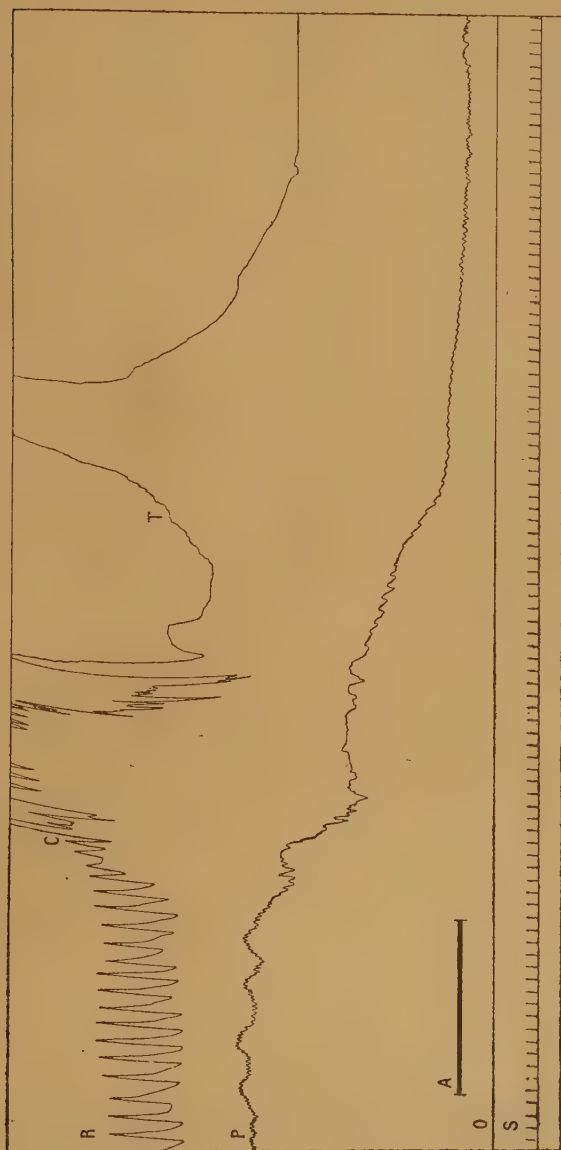
l'extrait de la tumeur IV (adéno-épithéliome mammaire d'une chienne).

Un *lapin* pesant 1,820 gr. reçoit 2 cc. de l'extrait. L'injection est poussée, assez vite, en 15 secondes. Aussitôt, la pression, qui était primitivement de 10 cc. de mercure, s'abaisse et tombe rapidement à 1,8. En même temps, les mouvements respiratoires s'arrêtent ; des secousses convulsives éclatent, suivies de quelques reprises respiratoires, amples et saccadées, puis se produit un grand spasme létanique qui se prolonge pendant 16 secondes. L'animal retombe inerte ; la respiration est définitivement arrêtée ; seuls, les mouvements cardiaques persistent et s'inscrivent encore pendant 2 minutes. Sur le tracé que nous avons fait reproduire (fig. 1), on peut facilement suivre ces diverses manifestations.

En introduisant une dose plus faible qui ne détermine pas la mort immédiate, on arrive à mieux dissocier la marche des accidents (fig. 2).

A un *lapin* de 1,780 gr., nous injectons, par la voie intraveineuse, 0 cc. 25 de notre extrait, soit 0,14 par kilog. ; l'injection est faite lentement, elle dure 32 secondes. Avant même qu'elle soit terminée, la pression s'abaisse ; elle tombe de 114 à 60 millim. de mercure. Après quelques oscillations, d'ailleurs peu marquées, se produisent des séries de fortes systoles (fig. 2, II). C'est la lutte de l'organisme contre l'effet hypotenseur du poison cancéreux. Pendant deux minutes et demie, la pression reste basse, puis elle se relève et se relève même assez rapidement (fig. 2, III). En 32 secondes, elle remonte de 4,2 à 7,2.

L'animal, qui avait résisté à ces accidents immédiats, succomba dans la nuit.



F. Bergengoff del.

FIG. 4.

Injection de 2 centimètres cubes d'extrait cancéreux (tumeur IV). La durée de l'injection est indiquée par le trait A. La ligne du haut R inscrit les mouvements respiratoires; la seconde ligne P les mouvements du cœur et les oscillations de la pression. La ligne horizontale O correspond au zéro du manomètre. Sur la ligne inférieure S, le temps est marqué secondes. En C, convulsions; en T, spasme tétanique.

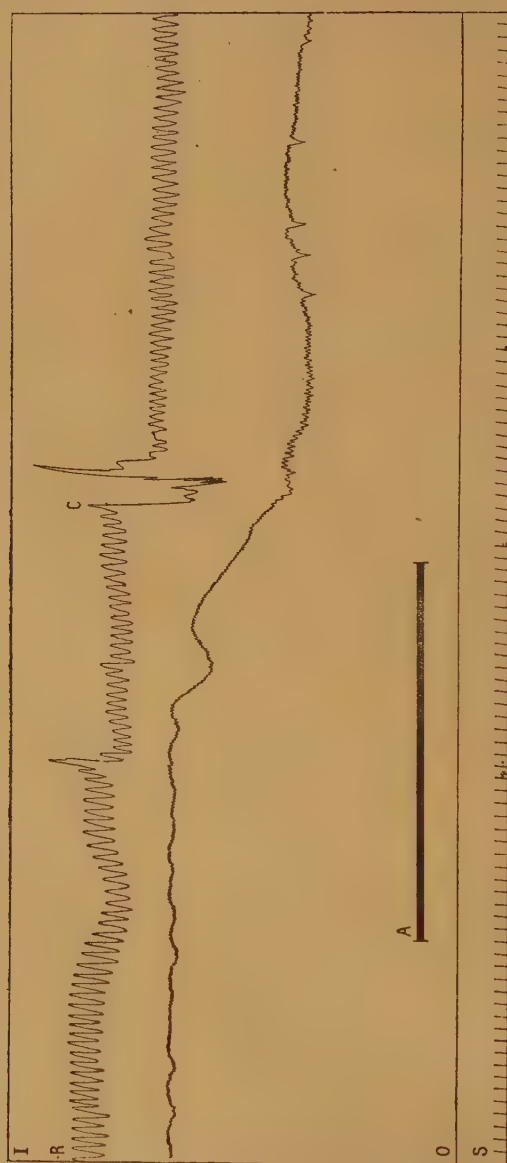


FIG. 2. — Mêmes indications que pour la fig. 1.

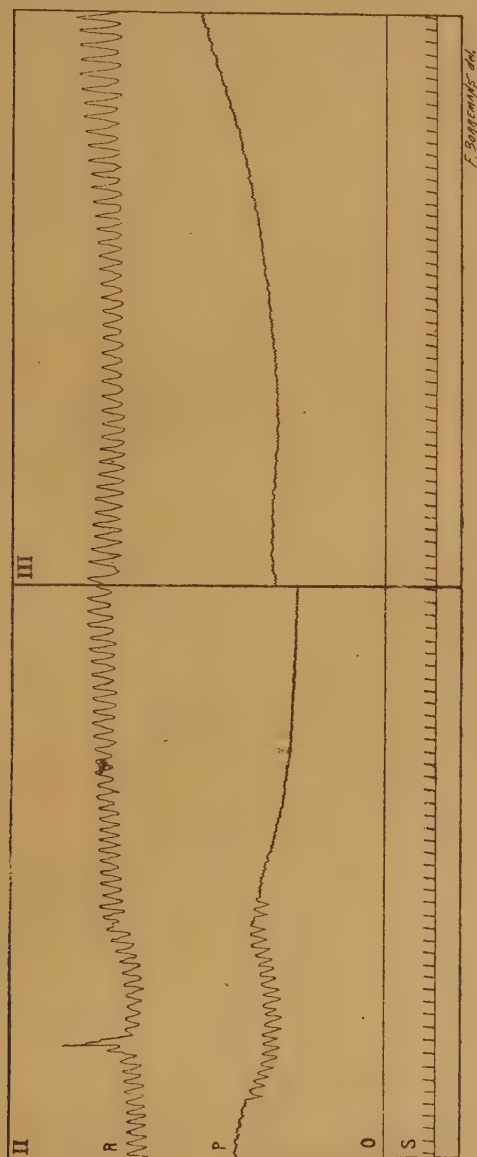


FIG. 2 bis.

Mêmes indications que dans la figure 1. Entré le tracé I et le tracé II, il s'est écoulé 30 secondes: entre II et III, il s'est écoulé 1 min. $1/2$.

Pendant que se déroulent ces troubles circulatoires, la respiration, comme on le voit sur le tracé (fig. 2), est peu modifiée. Elle est seulement un peu plus superficielle et parfois entrecoupée par un léger mouvement convulsif.

Dans toutes les autres expériences que nous avons faites, du moins avec les tumeurs d'origine canine, nous avons retrouvé la succession des phénomènes que nous venons de décrire.

Aussi nous semble-t-il inutile d'insister sur les résultats. L'abaissement rapide de la pression s'est produit aussi bien avec les sarcomes qu'avec les épithéliomes; il s'est produit également, suivant le type habituel, chez l'animal dont le sang, par une injection préalable d'extrait de sangsues, avait été rendu incoagulable (exp. XV).

Avec l'extrait de la tumeur XVII qui était peu toxique, nous avons pu étudier les effets déterminés par les injections répétées. Nous avons constaté que chaque introduction de liquide amène un abaissement de pression. Mais, comme il arrive souvent quand on emploie un extrait organique, les injections successives sont de moins en moins efficaces.

Nous introduisons d'abord 3 cc. : la pression tombe de 10 à 4 cent. ; puis surviennent de fortes systoles et le manomètre remonte à 8,4. Les quatre injections suivantes sont de 5 cc. La première fait tomber la pression à 4, la seconde à 5, les deux autres à 6 centim. A partir de ce moment, la pression sanguine se maintient au même niveau et les injections ultérieures provoquent simplement des oscillations légères ne dépassant pas 4 ou 6 millim.

Les tumeurs d'origine humaine qui ont servi à nos recherches expérimentales ne renfermaient pas de poison actif. Aussi les modifications observées ont-elles été légères.

Avec la tumeur VI, une dose de 3 gr. 17 par kilogr. amena un abaissement passager de 5 cent.; la pression tomba de 11 à 6. Avec la tumeur XII une dose de 14 gr. 3 fut moins active; la pression passa de 10,2 à 8,4, s'abaissant de 1,8.

Enfin 6 gr. 33 de la tumeur XIX amenèrent une diminution à peine sensible; le manomètre fléchit de 12 à 11 cent. de mercure.

Dans aucun de ces cas il n'y eut de modifications respiratoires. Si l'on force les doses, les effets sont plus marqués. Un lapin reçoit 10 puis 12 cc. de l'extrait préparé avec la tumeur XXV. La pression tombe de 11,2 à 4,4; mais presque aussitôt les contractions cardiaques deviennent amples et énergiques et le manomètre remonte à 8,8. A partir de ce moment, les injections successives de doses semblables ne produisent plus que des abaissements de 1 cent. Il s'est fait une accoutumance rapide: c'est un résultat identique à celui que nous avons obtenu avec la tumeur XVII.

Comparativement, pour dissocier un peu les actions toxiques des extraits cancéreux, nous avons préparé deux extraits: l'un suivant notre premier procédé, l'autre par congélation.

Dans les veines d'un *lapin* de 1,880 gr. nous injectons 2 cc. d'extrait. La pression, qui était primitivement à 106 millim. de mercure, loin de s'élever, s'abaisse; elle tombe à 63, puis après être momentanément remontée

à 88 elle s'abaisse à 48 (I, fig. 3). Une minute plus tard (II, fig. 3), elle est à 44 millim. Des systoles fortes et

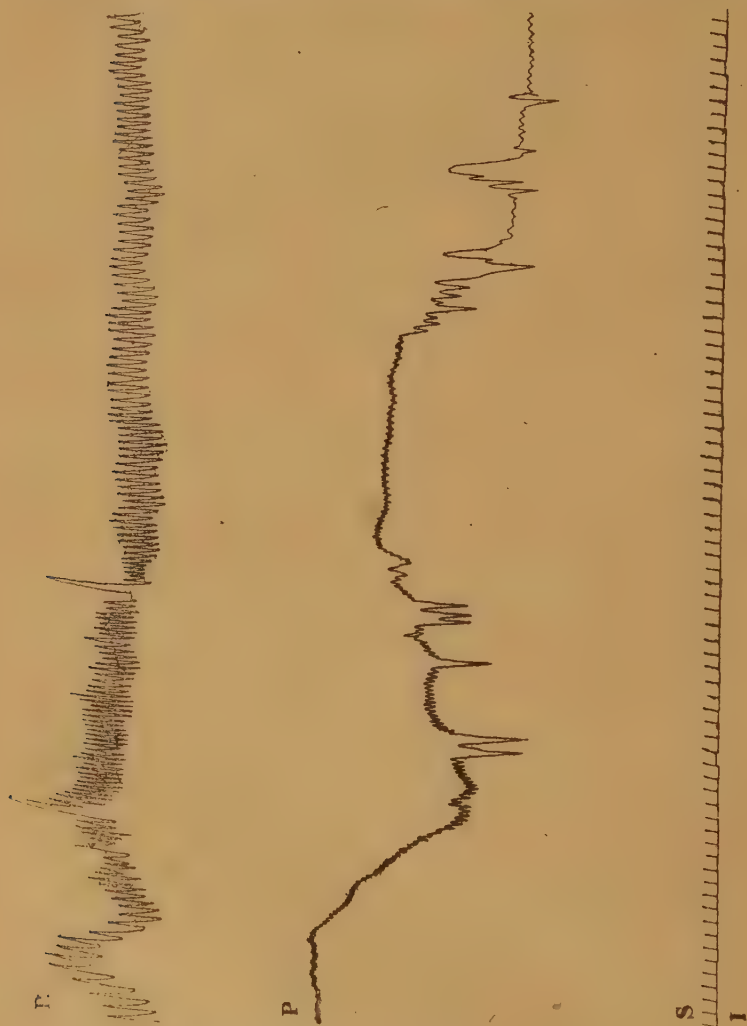


FIG. 3. — Injection intra-veineuse de 2 centimètres cubes d'extraît cancéreux (1^{er} cancer du rein) préparé par trituration. — En R, mouvements respiratoires. En P, variations de pression et de mouvements cardiaques. La ligne S, qui indique les secondes, correspond au zéro du manomètre.

énergiques surviennent par séries et tendent à relever la pression moyenne, mais celle-ci retombe constamment,

oscillant entre 38 et 40. Après avoir attendu 3 minutes, on injecte 8 cc. d'extrait. Le tracé recueilli pendant les 20 minutes suivantes ne montre pas de modifications notables. La pression subit une série d'oscillations : elle

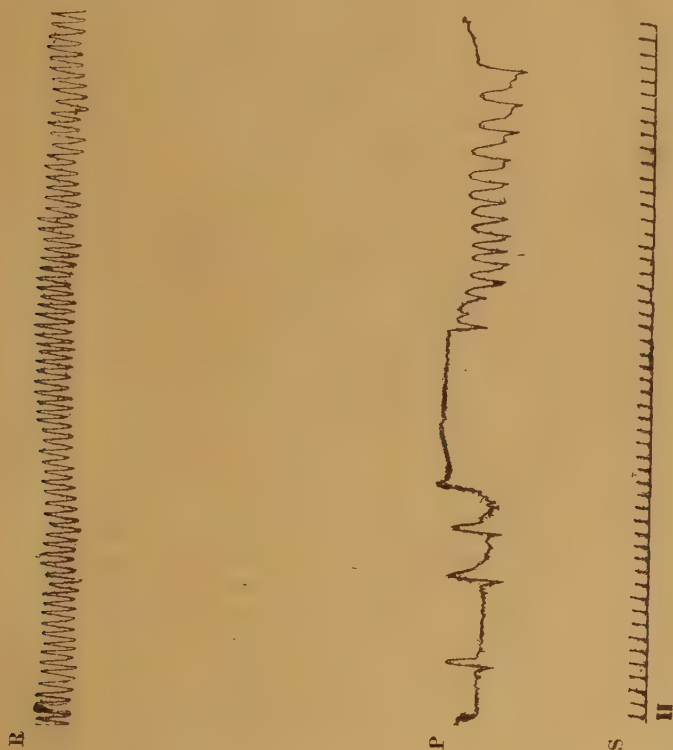


Fig. 3 bis. — Mêmes indications que pour la fig. 3. — Entre les tracés fig. 3 et 3 bis, intervalle de une minute.

passé de 40 à 62 ; au moment où l'on arrête l'observation elle est à 37.

L'animal, détaché, succombe 10 minutes plus tard, 40 minutes après le début de l'expérience.

Le deuxième extrait, celui qui a été obtenu par congélation, a provoqué des troubles bien différents : c'est ce

qu'on saisira tout de suite en examinant la fig. 4, qui reproduit une partie du tracé que nous avons recueilli.

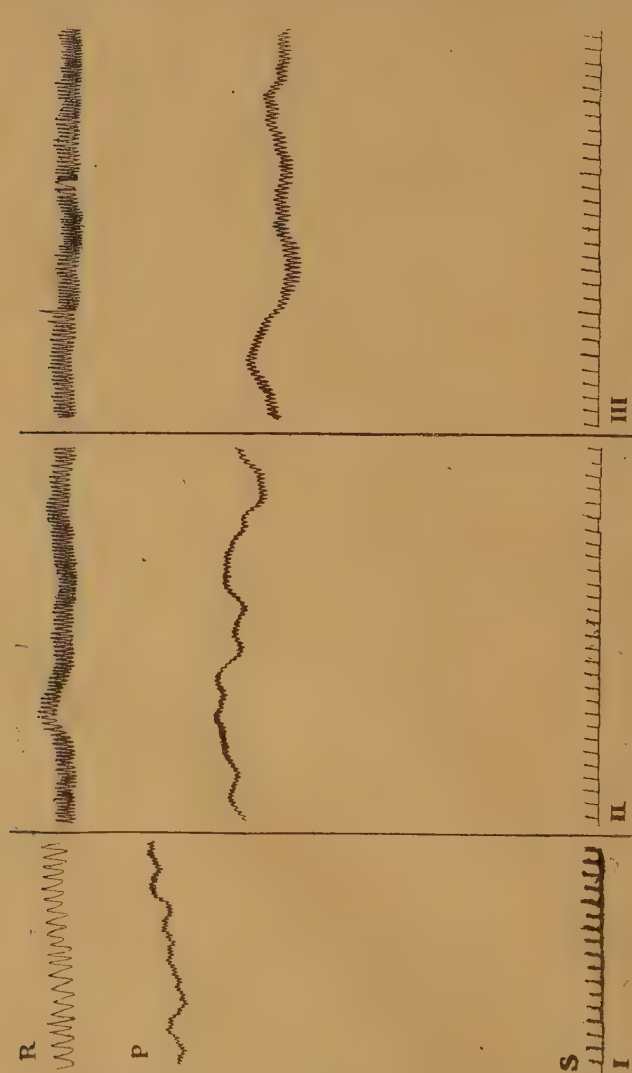


FIG. 4. — Injection intra-veineuse d'extrait cancéreux (1^{er} cancer du rein) préparé par congélation. — En I, tracé avant l'injection. Respiration (R), circulation (P); la ligne des secondes (S) correspond au zéro du manomètre. Le tracé I a été recueilli 10 secondes après l'injection de 10 centimètres cubes d'extrait.

La première portion (I, fig. 4) montre l'aspect de la respiration et de la circulation à l'état normal.

La pression est à 110 millim. de mercure ; le nombre des respirations est de 70 à la minute. Dix secondes après avoir injecté 10 cc. d'extrait, nous obtenons le deuxième tracé (II, fig. 4). La pression s'est abaissée à 90, lentement et progressivement, sans qu'il y ait eu

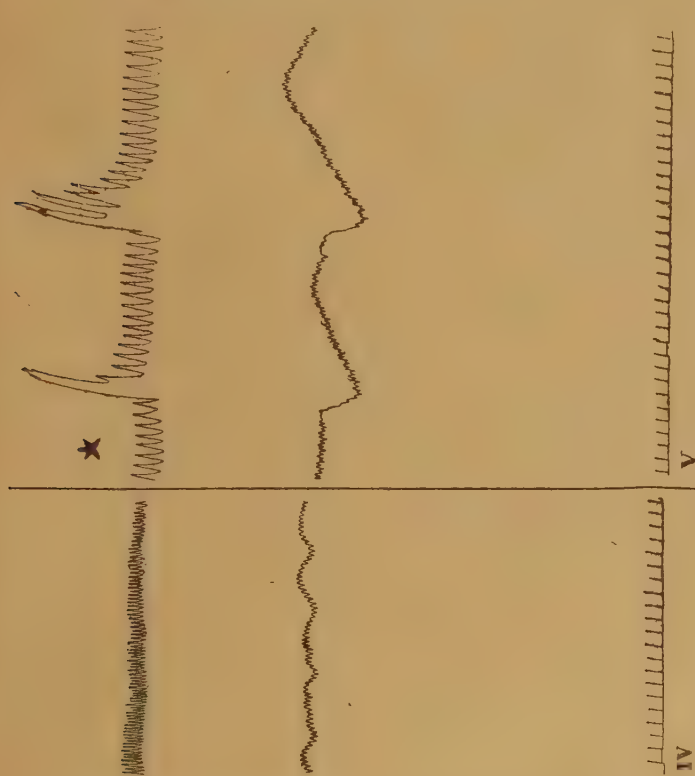


FIG. 4 bis. — Mêmes indications que pour la fig. 4. — Entre II et III, une minute s'est écoulée. Entre III et IV se sont écoulées deux minutes. Le tracé V a été recueilli après un intervalle de six minutes. Au signe * on commence l'injection d'une nouvelle dose d'extrait.

les grandes dénivellations qu'on observe d'habitude (Voir par comparaison les lignes 1 et 3).

La circulation est à peine troublée, tandis que la respiration qui, dans la plupart des cas, est peu modifiée par les extraits cancéreux, devient superficielle et rapide ; le nombre des mouvements atteint 221 à la minute.

A partir de ce moment la pression s'abaisse légèrement ; au bout d'une minute (III, fig. 4), elle est tombée à 80 ; alors surviennent des systoles énergiques qui tendent à relever la pression moyenne. Les respirations sont encore plus rapides, on en compte 240. Deux minutes plus tard (IV, fig. 4), la respiration ne s'est pas modifiée, mais la pression s'est relevée et se maintient autour de 84. On attend alors 6 minutes. Pendant ce temps l'animal se calme et la respiration reprend peu à peu son rythme habituel.

On injecte une nouvelle dose d'extrait et on peut introduire à deux reprises 10 cc. La respiration n'est plus influencée ; elle reste calme, ample, oscillant autour de 68.

La pression subit un certain nombre de dépressions (V. fig. 4), mais celles-ci sont passagères et, quand on arrête l'observation, le manomètre qui, pendant les injections, oscillait entre 72 et 96 millim., indique une pression moyenne de 96.

L'animal n'a succombé que dans la nuit qui a suivi l'expérience.

Ainsi, contrairement à ce qu'on observe d'habitude, l'extrait préparé par congélation modifie plus profondément la respiration que la circulation.

Cependant, comme tous les autres extraits, il tend à abaisser la pression et, quand l'animal a résisté à une première dose, il se trouve avoir acquis une certaine immunité contre les injections ultérieures.

La tumeur IV (rein humain) a donné des extraits toxiques qui causaient surtout des troubles circulatoires.

Chez un *lapin* de 1,950 gr., dont nous enregistrons

la respiration et la circulation, nous introduisons 1 cc. du liquide.

Les mouvements respiratoires deviennent rapides et superficiels (fig. 5) et la pression s'abaisse brusquement.

Elle tombe de 120 à 28 et 24 millim. Mais ces effets sont passagers. La respiration reprend assez vite son rythme normal, tandis que des systoles fortes et énergiques font remonter la pression en 30 secondes, entre 80 et 88 millim.

Après avoir laissé l'animal se remettre pendant quatre minutes, nous reprenons l'injection à raison de 1 cc. à la minute.

Nous introduisons 4 cc. ; aucun trouble ne survient.

Après deux minutes d'interruption nous injectons encore 4 cc. 1/2, la respiration et la circulation ne sont pas modifiées. Nous avons dépassé de beaucoup la dose mortelle.

Il avait suffi, pour éviter la mort immédiate, de laisser rétrocéder les troubles primitifs. Après la première injection, une véritable immunité s'est produite. C'est la confirmation d'un résultat qu'on observe fréquemment quand on étudie l'action des extraits organiques.

Peut-être faut-il invoquer cette accoutumance rapide pour expliquer l'expérience suivante.

A un *lapin* de 1,900 gr., nous avons injecté notre extrait par un rameau de la veine-porte. L'animal reçut 10 cc. en 8 minutes. Il ne présenta aucun trouble.

On peut supposer que le foie a la propriété d'arrêter et de neutraliser certains poisons cancéreux, comme il a la propriété d'arrêter et de neutraliser un grand nombre de poisons organiques.

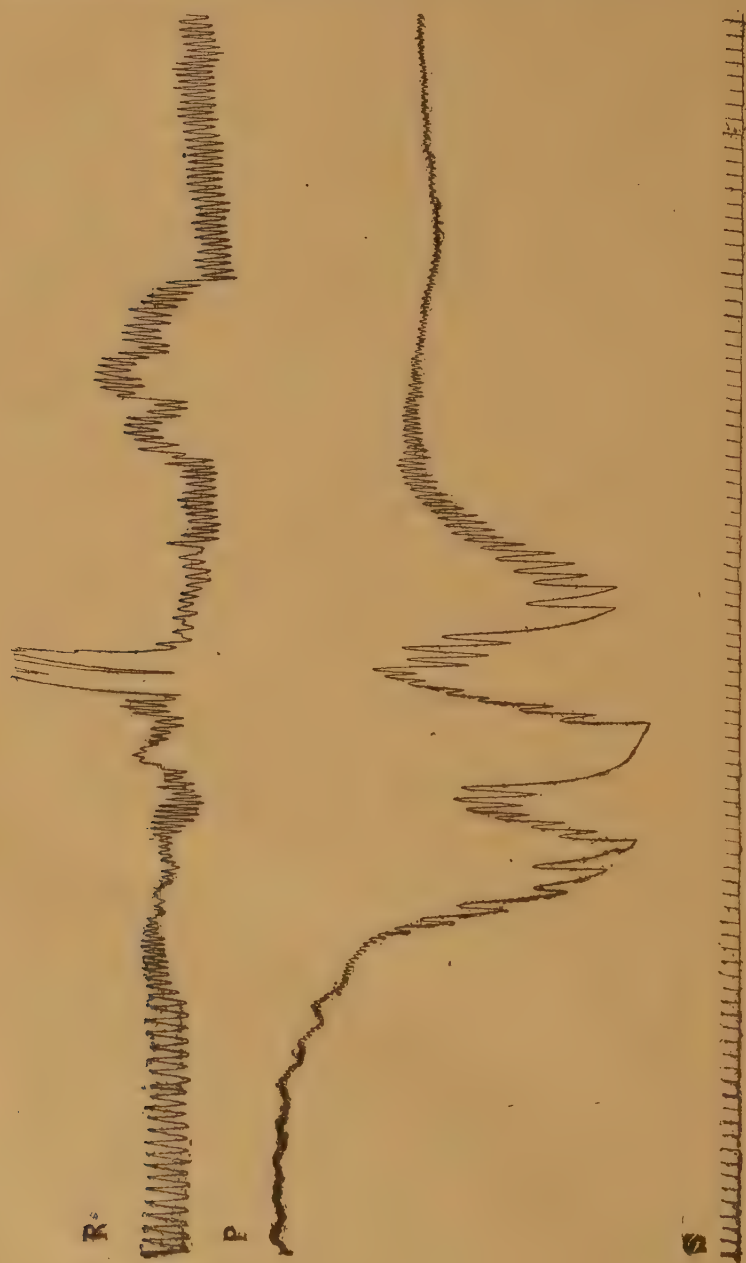


FIG. 5. — Injection intra-veineuse de 1 cc 5 d'extrait cancéreux (2^e cancer du rein).

Mais on peut admettre aussi que le réseau capillaire hépatique n'a fait que diluer la substance active et ne lui a permis qu'une arrivée lente et progressive dans l'économie. Dès lors, une accoutumance se serait produite.

Il existe cependant entre cette expérience et la précédente une différence importante.

L'animal qui avait reçu par les veines périphériques 40 cc. d'extrait, était mort au bout de 7 jours.

Celui qui avait reçu la même dose par la veine-porte a survécu. Il a été conservé pendant quatre mois et n'a présenté aucun trouble.

En clinique, Klippel considère la tachycardie comme un phénomène très courant de la cachexie cancéreuse ; il cite les chiffres de 120-140 pulsations à la minute.

Nous avons pris la pression de quelques malades et les avons trouvés tous en état d'hypotension.

N° 29, salle Frère-Come.	— Cancer de l'estomac.	9
10, id.	— Cancer du foie	11
10, salle Axenfeld.	— Cancer du sein	9
1, salle Straus.	— Cancer du foie	9

CHAPITRE IX

NATURE DES POISONS CANCÉREUX

Les poisons cancéreux ne peuvent être des poisons dûs à des infections microbiennes secondaires.

Avec nos tumeurs les plus toxiques, nous avons fait des cultures dont le résultat est toujours resté négatif.

Nous avons recherché les microbes aérobies et anaérobies sur différents milieux de culture.

Nous avons essayé d'isoler des extraits toxiques, tout ou partie des poisons cancéreux, et nous avons pu fixer quelques-uns de leurs caractères chimiques.

a) La tumeur canine III possédait une toxine très active qui tuait à la dose de 1 gr. 09 par kilo ; nous avons essayé de l'isoler. A 20 cc. d'extrait nous ajoutons 300 cc. d'alcool ; dès que le précipité est bien formé, nous jetons sur un filtre, ce qui nous permet de recueillir les matières insolubles dans l'alcool ; nous les redissolvons rapidement dans 15 cc. d'eau salée.

En opérant très vite, nous avons espéré ne pas coaguler d'une manière définitive les matières colloïdales, dont nos toxines paraissent faire partie.

L'expérience réussit parfaitement. Un *lapin* de 1,820 gr. fut pris de convulsions et succomba après avoir reçu dans les veines 2 cc. de l'extrait, dose correspondant à 1 gr. 45 de la tumeur primitive.

Quant aux matières solubles dans l'alcool, reprises

dans l'eau après évaporation du dissolvant, elles ont été injectées en totalité sans produire le moindre trouble.

A différentes reprises au cours de cette étude, nous avons rapporté des intoxications aussi rapides après une injection intraveineuse, ou même sous-cutanée de nos extraits.

Il faut en conclure qu'il renfermaient des substances extrêmement énergiques, dont les effets rapides ne sont pourtant pas immédiats. Aussi est-il extrêmement difficile d'établir exactement la dose mortelle minima.

Il est évident que dans toutes nos expériences, nous avons introduit une quantité d'extrait trop considérable. Cette action relativement lente permet de rapprocher le poison cancéreux des toxines microbiennes ou mieux de divers poisons de nature colloïdale.

b) La tumeur humaine IX était très toxique; son extrait fut, après sa préparation habituelle, divisé en deux parties, dont l'une fut simplement filtrée, l'autre fut soumise à la dialyse.

Trois lapins reçurent dans les veines 5 cc. de l'extrait filtré; trois autres, 5 cc. de l'extrait dialysé: tous les six périrent dans la nuit.

Ainsi nos poisons ne peuvent traverser la membrane dialysante, en aucune quantité, puisqu'ils restent aussi toxiques que les extraits filtrés.

La nature colloïdale de ces poisons semble maintenant démontrée.

c) Il nous restait à déterminer l'action de la chaleur sur ces extraits. Nous l'avons recherchée sur trois d'entre eux (exp. VII, XVI) et tout dernièrement sur un extrait toxique nouveau.

L'extrait XVI de tumeur humaine a tué un *lapin* de 2,320 gr. avec une dose de 5 gr. 17 par kilo. Son action n'avait pas été immédiate ; l'animal cachectisé était mort 32 jours après. Ce même extrait chauffé (60°) fut injecté à un *lapin* de 2,200 gr. à la dose de 11 gr. 363 par kilo ; sans aucun inconvénient. L'animal fut beaucoup plus tard remis en circulation.

L'extrait VII de tumeur humaine tuait en 30 minutes à la dose de 3 gr. 243 par kilo un *lapin* de 1,850 gr. 40 cc. de cet extrait chauffé à un point voisin de 75° et ramené à son volume avec de l'eau salée, n'a produit aucun trouble chez un *lapin* de 1,875 gr. qui avait reçu notre extrait à la dose de 21 gr. 88 par kilo.

Le dernier de nos extraits examiné à ce point de vue a donné les mêmes résultats.

C'était un épithélioma d'une virulence moyenne, qui avait proliféré dans la lumière de l'utérus.

Un *lapin* de 1,500 gr. a reçu 20 cc. en 7 minutes 30 secondes, il a présenté des phénomènes d'intoxication très graves ; puis il a repris quelque force, mais mourut dans la nuit suivante. Il avait reçu 13 gr. 333 par kilo de l'extrait toxique.

Le reste de l'extrait, 22 cc., fut chauffé à 60 degrés, filtré et ramené au volume de 20 cc. par de l'eau salée.

Un *lapin* de 1,550 gr. reçut la totalité dans la veine auriculaire en 7 minutes 30.

L'animal n'a présenté aucun trouble.

Nous pouvons, sur l'observation de ces trois faits, considérer que la totalité des poisons cancéreux sont coagulés par la chaleur, comme par l'alcool.

a) L'extrait II obtenu avec la tumeur d'une chatte

était très toxique ; nous avons voulu essayer d'en préparer et d'en conserver un extrait sec.

30 cc. furent additionnés de 300 cc. d'alcool ; très rapidement, le précipité fut jeté sur un filtre.

L'extrait sec [ainsi obtenu pesait 0 gr. 995. Il fut 3 mois après cette préparation, repris dans 20 cc. d'eau salée à 7 pour 1,000, pilé au mortier et centrifugé pendant 1 h. 30. Le culot, très petit, fut encore repris par 15 cc. d'eau salée physiologique, et centrifugé à nouveau.

Un *lapin* du poids de 2,810 gr. a reçu sans aucun trouble 9 cc. du premier liquide et 12 cc. du second.

2 mois plus tard il pesait 2,650 gr.

4 — — — 2,400 gr.

7 — — — 1,900 gr.

9 — — — il mourait sans lésions appréciables macroscopiquement, ni au microscope.

Donc la toxicité de l'extrait avait diminué considérablement ; mais avait dans une certaine mesure persisté.

L'extrait frais tuait à la dose de 0 gr. 826 par kilo et la mort était immédiate.

L'extrait conservé a cachectisé un lapin et l'a tué avec une dose d'extrait sec correspondant à 10 gr. 676 d'extrait primitif par kilo, et la mort a été la suite d'une cachexie lente et progressive qui a évolué en 9 mois.

e) Les extraits frais changent aussi très rapidement de toxicité ; nous en avons fait l'expérience fréquente.

Pour fixer la mesure dans laquelle ce changement se produit, nous allons citer l'exemple de notre tumeur humaine XIII.

Le 24 avril, l'extrait préparé la veille par notre premier procédé, sans congélation, est assez toxique pour

tuer en 14 jour un lapin de 1,750 gr. : par une dose de 5 cc. en 5 minutes dans les veines. Pour nous permettre d'observer les phénomènes dans tous leurs détails, nous avons intentionnellement utilisé une dose non mortelle. Le lapin meurt le 6 mai sans lésions appréciables,

Notre extrait conservé aseptiquement est injecté le lendemain 25 avril à la dose de 30 cc. en 15 minutes à un lapin de 1,970 gr., qui est mort le 1^{er} juin, 25 jours plus tard que le lapin injecté avec de l'extrait frais.

On avait également préparé un extrait par le second procédé (congélation) dont un lapin de 1,920 gr. put recevoir le 25 avril : 30 cc. en 15 minutes. Il est mort le 6 juin, un mois et demi après l'injection.

La dose toxique par kilo d'animal est consignée dans le petit tableau suivant, ainsi que le temps durant lequel les animaux ont survécu :

	EXTRAIT I FRAIS de 24 heures.	EXTRAIT I FRAIS de 48 heures.	EXTRAIT CONGELÉ de 48 heures.
Dose mortelle par kilo d'animal	2 gr. 857	15 gr. 228	15 gr. 624
Survie	14 jours.	25 jours.	1 mois 1/2

La toxicité des extraits cancéreux est variable, et inversement proportionnelle au temps de leur conservation.

La toxicité de l'extrait sec conservé 3 mois était restée plus considérable proportionnellement que celle de l'extrait liquide ; on sait du reste que les poisons analogues se conservent mieux à l'état sec.

Les tableaux rapportés dans le chapitre précédent, et les tableaux généraux de nos expériences mettent en lumière que la dose mortelle ou cachectisante est, dans certains cas, infiniment petite, ce qui est un caractère des ferments.

Il semble bien que les courbes d'action des toxines cancéreuses passent par un point maximum ; mais nos expériences sur la cachexie et la sérothérapie cancéreuses, laissent encore, dans leur interprétation, une large part à l'hypothèse.

CONCLUSIONS.

CONCLUSIONS

I. — Nos expériences ont été faites avec un matériel expérimental comprenant 62 tumeurs humaines, 26 tumeurs canines, 1 tumeur équine et 1 tumeur féline : soit 90 tumeurs différentes.

Nous avons fait des essais expérimentaux sur 287 animaux qui ont été conservés au laboratoire 6 mois au moins, quelquefois 2 ans.

Ces animaux étaient d'espèces différentes, ainsi représentées : 226 lapins, 34 rats, 13 cobayes, 9 chiens et 5 souris.

Ces chiffres considérables donnent à nos expériences un caractère très général.

II. — Les observations cliniques rapportées dans nos tableaux ont été recueillies cette année seulement. Jusque-là, nous avons ignoré l'évolution des malades opérés, ce qui nous a permis de faire de l'expérimentation sans idée préconçue.

III. — Nos expériences nous permettent de conclure que les tumeurs bénignes (chap. III, 2^e partie) ne renferment pas de substances toxiques en plus grande quantité que les organes sains (chap. III, 1^{re} partie).

IV. -- Les substances toxiques caractérisent les tumeurs malignes.

Nous avons pu comparer la toxicité de 3 tumeurs rénales à l'extrait non toxique d'un rein de porc. Nous avons pu faire la même comparaison entre la toxicité de nos extraits et celle des organes sains (muscles, foie, cerveau) établie par d'autres auteurs (chap. III).

V. — Les tumeurs d'origine humaine et les tumeurs d'origine animale, les tumeurs épithéliales et les tumeurs conjonctives peuvent toutes renfermer des poisons plus ou moins violents.

Les tumeurs ulcérées étant infectées secondairement doivent être mises hors de cause (chap. VIII).

VI. — Les tumeurs d'origine animale donnent généralement des extraits toxiques ; mais elles sont bien mieux supportées que les tumeurs humaines par l'individu qui en est porteur.

VII. — Le pouvoir toxique des tumeurs est variable.

Les tumeurs à tissu fibreux très dense sont peu ou pas toxiques.

Les tumeurs constituées par des îlots très végétants de cellules pathologiques, enclavées dans du tissu fibreux, sont plus toxiques ; elles entraînent la mort lente par cachexie (chap. IV, exp. VII, XII, XIII, XVIII. — Chap. V, § 2).

Les tumeurs à cellules pathologiques très vivantes, dont le tissu fibreux est peu abondant, renferment des poisons violents qui peuvent, suivant la dose, causer la mort immédiate ou aboutir à une mort lente par cachexie

progressive (chap. iv, exp. de I à XI, XV, XVI, XVII, XIX. — Chap. v, § 1).

VIII. — L'action des poisons cancéreux peut varier avec leur voie d'introduction : intraveineuse, péritonéale ou sous-cutanée (chap. viii).

Les plus toxiques entraînent dans tous les cas une mort rapide.

IX. — Les poisons cancéreux sont multiples.

Nous avons exécuté une série d'expériences avec des extraits préparés par broyage et épuisement des tissus cancéreux par l'eau salée à 7 pour 1,000. Une autre série de recherches a eu lieu avec des extraits préparés par congélation, broyage et épuisement par l'eau salée.

Le premier extrait agit tout particulièrement sur la circulation; le second modifie plus profondément la respiration (chap. viii). Nous avons congelé nos tumeurs avec du chlorure de méthyle; nous pensons tenter de nouvelles expériences avec de l'air liquide.

X. — Tous les poisons cancéreux sont hypotenseurs (chap. viii, fig. 1 à 5).

XI. — Ceux qui amènent la mort immédiate provoquent des convulsions et tuent par arrêt respiratoire, le cœur continuant à battre.

Quelques-uns convulsivants à dose mortelle déterminent des paralysies quand on les injecte sous la peau, ou quand on en introduit dans les veines une faible quantité. Beaucoup de poisons paralysants se comportent de même, par exemple la morphine.

XII. — Un des extraits a provoqué des thromboses multiples, comme le font certains extraits d'organes (chap. iv, exp. XV). Nous avons démontré que la dose toxique de cet extrait n'était pas diminuée pour un animal dont le sang avait été rendu incoagulable par une injection préalable d'extrait de têtes de sangsues.

Les thromboses n'expliquent pas le mécanisme de la mort.

XIII. — Un de nos extraits a provoqué une dyspnée particulière et l'autopsie a révélé un œdème aigu du poumon (exp. IV, chap. v). Il s'agissait d'une tumeur rénale; nous avons pensé que ces phénomènes pouvaient être dus à l'adrénaline des capsules surrénales : mais l'abaissement de la pression sanguine chez l'animal en expérience devait nous faire écarter totalement cette hypothèse (étant données les propriétés hypertensives considérables de l'adrénaline).

XIV. — Généralement les animaux ayant résisté à l'action des toxines cancéreuses se cachectisent plus ou moins lentement et finissent par mourir sans lésions appréciables.

Dans tous les cas la moelle osseuse, très rouge, renferme de nombreux éléments à noyaux multiples; le foie reste normal, mais il est infiltré de pigments (chap. iv, exp. XIII).

Il semble que de nombreuses hématies soient détruites et que les organes hématopoïétiques soient impuissants à les remplacer; d'où une anémie profonde.

XV. — Il semble que des animaux préparés pendant

un certain temps, deux mois environ, par des injections intrapéritonéales d'extraits cancéreux, fournissent un sérum protecteur contre les toxines cancéreuses injectées dans les veines.

Tandis que les animaux préparés depuis peu de temps et ceux qui l'ont été fort longtemps fournissent un sérum capable d'accroître la toxicité des extraits injectés (chap. VII).

XVI. — Les poisons cancéreux semblent de nature colloïdale.

Ils sont précipités par l'alcool (exp. III, chap. IV); ils ne dialysent pas (exp. IX, chap. V); ils sont détruits par la chaleur (exp. XVI, VII, tableau du chap. V. — Exp. supplémentaire, chap. VIII),

Ils agissent à petites doses comme les ferments (tabl. des chap. IV et V). Leur toxicité ne se conserve pas longtemps (chap. VIII) et celle de l'extrait sec, bien que très atténuée, persiste plus longtemps que celle de l'extrait liquide (chap. XIII).

XVII. — La toxicité d'un extrait renseigne plus exactement que la structure histologique de la tumeur enlevée, sur le pronostic clinique (tableau du chap. V).

Dans tous les cas les extraits très toxiques provenaient de cancéreux dont les récidives furent rapides et fréquemment suivies de mort; les examens histologiques des tumeurs avaient montré leur malignité.

Dans deux cas (exp. XXII et XXIII, chap. V) où la toxicité des extraits fut nulle, il s'agissait de carcinomes mammaires très végétants, et le pronostic porté était très

mauvais. Or, les deux malades, opérées depuis trois ans, n'ont présenté aucune récurrence, l'une est encore vivante et en très bon état général ; l'autre a succombé accidentellement en janvier dernier, son état était excellent.

Vu :
Le Doyen,
LANDOUZY.

Le Président de la Thèse,
ROGER.

Vu et permis d'imprimer :
Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris,
LIARD.

BIBLIOGRAPHIE

BIBLIOGRAPHIE

- Adamkiewicz (A.). Ueber die Giftigkeit der bösartigen Geschwülste. *Wiener. med. Blätter*, 1890; — *Deutsche med. Woch.*, 1891.
- Weitere Beobachtungen. *Wiener med. Blätter*, 1891.
- Zur Reaktion der carcinome. *Wiener med. Woch.*, 1893.
- Untersuchungen über des Krebs und das Princip seine Behandlung. Wien, 1 vol., 1893.
- Zur Krebsparasitenfrage. *Deutsche med. Woch.*, 1895.
- Alfaro (A.) et Santas (M.). Les sarcomes viscéraux chez les enfants. *Arch. de Méd. des Enfants*, VIII, 602-604, 1905.
- B... *Bulletin de l'Inst. Pasteur*, page 466, 1907.
- Bashford (E.-F.) and Murray (J.-A.). The statistical investigation of cancer. *Scientific Reports on the investigation of the imperial research fund*. N° 2, Part. 1, Taylor and Francis, London, 1895.
- Bard. *Précis d'anatomie pathologique*, 1890, p. 27-37.
- Du diagnostic par l'hématolyse de la nature cancéreuse des pleurésies et péritonites hémorragiques. *Soc. de Biologie*, 1901, p. 170.
- De l'hématolyse des liquides hémorragiques d'origine cancéreuse. *Semaine med.*, p. 201, 1901.
- Beebe (S.-P.). The Chemistry of Malignant Growths. *American Journal of Physiology*, XII, 167-172, 1904.
- The Chemistry of Malignant Growths. *American Journal of Physiology*, XIII, 341-349, 1905.
- Bergell (P.) und Dörpinghaus (Th.). Zur Chemie der Krebsgeschwülste. *Deutsche med. Woch.* XXXI, 1426, 7 sept. 1905.
- Blumenthal (Ferdinand). Die chemischen Vorgänge bei der Krebskrankheit. *Ergebnisse der exper. Pathologie und Therapie*, I, 63-102, 1907.
- Boinet. La toxine cancéreuse. *Soc. de Biologie*, juin 1895.
- Borrel. Epithélioses infectieuses et épithéliomas. *Annales de l'Institut Pasteur*, fév. 1903, p. 81.
- Bouchard. *Leçons sur les auto-intoxications dans les maladies*, Paris, 1887, p. 83.

- Briquel (P.). Thèse de Nancy, 15 juin 1903.
- Bruschettini and Barlocco. Zur Frage der Krebsgifte. *Centralblatt für Bakteriologie, Parasitenkunde und Infektions Krankheiten*. V. Originale. Bd. XLIII, p. 664-666.
- Brouha. Sur les propriétés du sérum cancéreux au point de vue des anticorps des levures. *Centralblatt für Bakteriologie*, XXX, 945-948, 1901.
- Brown-Sequard et d'Arsonval. Innocuité de l'injection dans le sang d'extraits liquides du pancréas, du foie, du cerveau et de quelques autres organes. *Soc. de Biologie*, 24 oct. 1891.
- Stanley Boyd. *The British Medical Journal*. October 20, 1900, p. 1161.
- Cadiot. Le cancer chez les animaux. *Acad. de Méd.*, 1904.
- Cadiot, Gilbert et Roger. Les tumeurs malignes chez les animaux. *Presse médicale*, 1894.
- Cruveilhier. Communication à la *Société Anatomique*, mars 1827.
— *Traité d'Anatomie pathologique générale*. Paris, 1864, t. V, p. 167 et suiv.
- Diderot (*Encyclopédie de*), art. Cancer.
- Domingo Freire. *Première étude expérimentale sur la nature du cancer*. Rio de Janeiro, 1887.
- Engel. Ueber einen Versuch mit Hilfe des Blutserums carcinomatoser einen Unticorper herzustellen. *Deutsche med. Woch.*, 26 nov. 1903, n° 48, p. 897.
- Fischel (Walter). Ueber die hämolytische Reaktion des Blutserums bei malignen Geschwülsten. *Berliner klinische Wochenschrift*, 4 mai 1908, p. 882.
- Foa (P.). Il significato biologico dei tumori. *Rivista di Scienza*, 1907, n° 5.
- Gaudier et Hilt. Recherches sur la toxicité urinaire chez les cancéreux. *Soc. de Biologie*, p. 822, 1894.
- Geissler. Die Uebertragbarkeit des Karcinoms. *Archiv für Chirurgie*, p. 655-676, 1893.
- Hansemann. Kritische Bemerkungen über die Aetiologie des Carcinoms. *Berlin, klin. Woch.*, 1893, n° 1, p. 11.
- Kullemann. *Berlin. klin. Woch.*, 1904.
- Leyden (V.) und Peter Bergell. Ueber Pathogenese und ber üden speziellen Abbau der Krebsgeschwülste. *Deutsche med. Woch.*, 913, 6 juin 1907.
- Loeb (Leo). Further experimental investigations into the growth of tumor. *University of Pensylvania. Bulletin* XIX, 1906, 113-116.

- Le cancer chez les animaux. *Laboratoire path. de l'Université de Pensylvanie*. Philadelphie, 1906.
- Ueber den Krebs der Thiere. *Arch. f. klin. Chir.* Bd. LXX.
- Tumor growth and tissue growth. *American Philosophical Society*. Vol. XL, VII, 1908.
- The production of Deciduomata and the relation between the ovaries and the formation of the Decidua. *The Journal of the American Medical Association*, June 6, 1908.
- Maragliano (D.). Cancroprecipitine e loro applicazione alla diagnosi precoce del carcinoma gastrico. *La Riforma Medica* XXII, 897, 18 août 1906.
- Mayet. Sur l'inoculation du cancer. *C. R. de l'Académie des Sciences*. CXXXIX, 821-822, 14 nov. 1904.
- Micheli e Donati. Sulle proprietà emolitiche degli estratti di organi e di tumori maligni. *La Riforma Medica*, 23 sept. 1903, p. 1037.
- Milian. De l'hémolyse dans les épanchements hémorragiques. *Société de Biologie*, 1901, p. 207.
- Ménétrier. Les tumeurs. *Traité de Path. générale de BOUCHARD*, t. III.
- Le Cancer. *Traité de Médecine et de thérapeutique*. BROUARDEL, GILBERT et THOINOT, t. XIII, p. 125, 2^e édit.
- Müller (F.). Stoffwechseluntersuchungen bei Krebskranken. *Zeitschrift f. klin. Med.* 1887.
- Olt. Der Krebs der Haustiere. Rapport présenté au VIII^e congrès international de Médecine vétérinaire. Buda-Pesth, sept. 1905.
- Paltauf. *Wiener klin. Woch.*, 1893, 677.
- Panzacci. Sul potere emolitico dell' estratto acquoso dei tumori. *La Riforma Medica*, 1902, n° 125.
- Petit (d'Alfort). *Bulletins de la Société Anatomique*, 1896 à 1909.
- Peyrilhe. *Dissertatio academica de cancro*. Parisiis apud Hanzy, 1774.
- Pfeiffer. *Die Protozoen als Krankheitserreger*, p. 160, 2. Auflage. Jena, 1891.
- Richet (Ch.). Effets toxiques des injections intraveineuses faites avec la pulpe de cancers épithéliaux. *Société de Biologie*, 1895.
- Effets toxiques des injections intraveineuses de tumeurs cancéreuses ulcérées et non ulcérées chez les animaux. *Société de Biologie*, 1895.
- Roger (H.). Toxicité des extraits des tissus normaux. *Société de Biologie*, 31 oct. 1891.
- Le Cancer. *Presse Médicale*, 15 déc. 1906.
- Santini e Romani. Ricerche comparative sull potere agglutinante e emolitico degli essudate e transsudate. *Il Policlinico* XII, t. 12, 1905.

Tarashevitch. Sur les cytases. *Annales de l'Inst. Pasteur*, 1902, p. 127.

Thomas. La cachexie cancéreuse. *Nouvelle Revue*, janv. 1908.

— *Le Cancer*. 1 vol. Paris, 1906.

Wagner. Neber Verimpfungen von Karzinom in das Gehirn von Versuchsviest, ein Beitrag zur Kritik der Karcinomtherapie. Adamkiewicz. *Wiener klin. Woch.*, 1904, 24 mai p. 323-328.

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
INTRODUCTION.....	7
CHAPITRE 1 ^{er} . — Historique	11
CHAPITRE II. — De la méthode expérimentale	21
§ 1 ^{er} . — Choix d'un matériel expérimental.....	21
§ 2. — Préparation des extraits.....	22
§ 3. — Méthode des injections.....	23
CHAPITRE III. — I. Toxicité des tissus normaux . — II. Toxicité des tumeurs malignes	27
CHAPITRE IV. — <i>Tableau synthétique résumant les expériences</i> . — Toxicité des tumeurs d'origine animale	37
§ 1 ^{er} . — Epithéliomes.....	40
§ 2. — Sarcomes.....	48
CHAPITRE V. — <i>Tableau synthétique résumant les expériences</i> . — Toxicité des tumeurs d'origine humaine	53
§ 1 ^{er} . — Tumeurs très toxiques.....	60
§ 2. — Tumeurs cachectisantes.....	74
§ 3. — Tumeurs non toxiques.....	80
CHAPITRE VI. — Essai à propos de la cachexie cancéreuse	89
CHAPITRE VII. — Essai de sérothérapie cancéreuse	101
CHAPITRE VIII. — Actions générales des toxines cancéreuses . — Action sur la respiration et la circulation	109
CHAPITRE IX. — Nature des poisons cancéreux	135
CONCLUSIONS.....	143
BIBLIOGRAPHIE.....	151

